FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 No 35

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Nestor STEFANCZYN

né le 18 octobre 1939 à Louroux de Bouble (Allier)

Au sujet du traitement actuel des leucémies aigues.

Président : M. H. METZGER, Professeur.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547012_0017

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1968 No 35

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Nestor STEFANCZYN

né le 18 octobre 1939 à Louroux de Bouble (Allier)

Au sujet du traitement actuel des leucémies aigues.

Président : M. H. METZGER, Professeur.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. CLAVERT Jean
Doyens honoraires	CALLOT Jacques
	FONTAINE René
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	
ARON Claude	Histologie
BASSET André	Clinique Dermatologique
BUCK Paul	Chirurgie Infantile
CALLOT Jacques	Parasitologie et Pathologie tropicale
CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
CLAVERT Jean	Embryologie et Morphologie expérimentale
FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
GANDAR Robert	Clinique Gynécologique et Obstétricale 1
GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
GROS Charles	Electro-Radiologie
JUNG Adolphe	Chaire de Pathologie et Clinique Sémiologique Chirurgicales
KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
KAYSER Charles	Physiologie
KLEIN Marc	Biologie Médicale
KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
MANDEL Paul	Chimie Biologique
METZ Bernard	Physiologie Appliquée
METZGER Henri	Thérapeutique
MINCK Raymond	Chaire de Bactériologie, Virologie et Immunologie Générale
MULLER Pierre	Clinique Gynécologique et Obstétricale 2
NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique

OUDET Pierre	Pneumo-Phtisiologie
SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
SCHWARTZ Jean	Pharmacologie et Médecine expérimentale
STAHL Jules	Clinique Médicale B
STEPHAN Frédéric	Pathologie expérimentale
N....	Clinique Neurologie
VEDRINE Jean	Stomatologie
WAITZ Robert	Hématologie
WARTER Julien	Clinique Médicale A
WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
N....	Hydrologie
N....	Hygiène

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.

BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
KARLI Pierre	Biologie Médicale
MARESCAUX Jean	Histologie
MARX Charles	Physiologie
MAYER Georges	Hématologie
ROHMER Francis	Clinique Neurologique
SEROR Joseph	Pathologie Chirurgicale
WINCKLER Georges	Anatomie
WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.

BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologie
BOLLACK Claude	Clinique Chirurgicale A
BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
CHAMBON Pierre	Chimie Biologique
DORNER Marc	Clinique Médicale B
ISCH François	Clinique Neurologique
JAHN Henri	Clinique Médicale B
KIRN André	Hygiène
LAVILLAUREIX Jean	Bactériologie
MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
MARCOUX François	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.

ADLOFF Michel	Clinique Chirurgicale B
APROSIO Norbert	Anatomie
ASCH Léopold	Clinique Médicale A
BLOCH Roger	Pharmacologie
BOCKEL René	Clinique Médicale B
BRINI Alfred	Clinique Ophtalmologique
EBTINGER René	Clinique Psychiatrique
FINCKER Louis	Clinique Médicale B
GAUTHIER-LAFAYE Pierre	Département d'Anesthésiologie
GRENIER Jacques	Clinique Chirurgicale B
HERAN Jacques	Pathologie expérimentale
ISRAEL Lucien	Clinique Psychiatrique
JUIF Jean	Pédiatrie et Puériculture
KEILING Roger	Electro-Radiologie
KELLER Bernard	Gynécologie et Obstétrique 2 (Maternité)
KEMPF François	Electro-Radiologie (Clinique Médicale A)
KEMPF Ivan	Pathologie Chirurgicale (Centre de Traumatologie)
KIENY René	Clinique Chirurgicale A
KREMER Michel	Parasitologie
LANG Gabriel	Hôpital Orthopédique Stéphanie
LEVY Jean-Marc	Pédiatrie et Puériculture
MALEVILLE Jean	Clinique Dermatologique
MAURER Charles	Clinique Médicale B
Mme MAYER Simone	Hématologie
PHILIPPE Emile	Anatomie Pathologique
ROEGEL Emile	Pneumo-Ptisiologie
ROHMER Albert	Institut de Puériculture
SACREZ André	Clinique Médicale A
SCHAFF Georges	Physiologie
SCHNEEGANS Ernest	Pédiatrie et Puériculture
SCHVINGT Eugène	Clinique Chirurgicale B
SIBILLY Abel	Clinique Chirurgicale A
VERGNES René	Physique Biologique
VINCENDON Guy	Chimie Biologique
VOEGTLIN Raymond	Clinique Médicale A
WACKENHEIM Auguste	Electro-Radiologie (Clinique Neurologique)
WALTER Jean-Pierre	Electro-Radiologie
WARTER Pierre	Electro-Radiologie (Clinique Chirurgicale A)
WEILL Jean-Pierre	Clinique Médicale A
WILLARD Daniel	Pédiatrie et Puériculture

PROFESSEUR ASSOCIE

M. PHILIPPIDES Demètre — Clinique Neurologique

A G R E G E S

MM.	CHAMPY Maxime	Stomatologie
	FRANK Robert	Stomatologie
	KLOTZ Gilbert	O.R.L.
	MEHL Jacques	Médecine Légale

AGREGES LIBRES

MM.	BEYER Paul	MM.	KUHLMANN Daniel
	FORSTER Emile		KUNTZMANN Jean
	HOLLENDER Louis		MULLER Jean-Nicolas

DIRECTEUR DE L'INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MOISE, SINGER, TISSIER.

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON Max
BURGER Paul
BENOIT Jacques
ROEDERER Jean

MM. ROHMER Paul
SCHMID Frédéric
THIODET Jean
VINTEMBERGER Pierre

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l' Etre suprême d'être fidèle aux lois de l' honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l' intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m' accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A mes chers Parents

à qui je voudrais témoigner de toute ma gratitude

A ma chère Femme

en témoignage de mon amour

A tous les Miens

A tous mes Amis

A notre Maître
et Président de Thèse

Monsieur le PROFESSEUR HENRI METZGER
PROFESSEUR de THERAPEUTIQUE

qui nous a inspiré ce travail
et a bien voulu le diriger et nous éclairer.

Qu'il trouve ici l'expression
de notre plus profonde reconnaissance.

INTRODUCTION

On a dénombré, aux Etats-Unis, pour l'année 1963, 15.000 morts dues aux leucémies, et il semble selon ces mêmes informations, que l'incidence de ces maladies soit en augmentation dans la population : de 2,4 pour 100.000 habitants en 1925, elle passe à 7,5 pour 100.000 (71,83), en 1960. Ces affections ne sont plus considérées de nos jours comme rares ; leur accroissement de fréquence est attribué à deux sortes de facteurs : ou bien à l'amélioration des conditions du diagnostic, ou à une cause réelle d'augmentation ; en fait, ces deux facteurs s'associent peut-être entre eux et aussi à d'autres, encore inconnus probablement (71).

Dans le cadre général des leucémies, les "leucémies aiguës" occupent une place particulière par leur caractère dramatique et leur évolution rapide. Mais on assiste depuis une vingtaine d'années à un changement radical et continu de l'attitude face à cette entité, aussi bien par les recherches dont elle fait l'objet que par les améliorations que l'on obtient de plus en plus par la thérapeutique, "amélioration", car personne encore ne parle de guérison. Le but que représente celle-ci passe par la solution du problème que pose l'étiologie des leucémies, laquelle n'a pas encore livré son secret. Pourtant les données qui ont été acquises sont nombreuses et peuvent être réparties en plusieurs catégories (4).

Ainsi l'hypothèse la plus en vue actuellement est celle qui envisage une cause virale des leucémies ; elle repose sur la connaissance des leucémies aviaires, murines, d'origine virale (L. Gross , 1951) ; on a également constaté le rôle cancérigène de certains virus réputés innocents (SV 40, adéno-virus). Il est possible de plus, d'obtenir à partir de certains virus cancérigènes des acides nucléiques doués du même pouvoir cancérigène que le virus entier (polyome). Il faut citer l'épizootie des leucoses bovines constatée en Europe Septentrionale qui témoignerait en faveur d'un facteur infectieux (4). Enfin, l'étude de la transmission de ces affections dans le domaine expérimental utilise les greffes de cellules pathologiques et l'injection d'extraits acellulaires (67).

Dans un deuxième groupe figurent les agents chimiques et les radiations ionisantes, mais leur rôle est moins bien déterminé en tant que cause directe ou seulement facteur favorisant qui

activerait l'agent causal, un virus par exemple (4,21). Les intoxications de nature chimique, benzolique en ce qui nous concerne, provoquent des leucémies chez l'homme : le mécanisme d'action exact est inconnu.

Le troisième fait concerne les relations qui lient les anomalies chromosomiques et la fréquence des leucémies chez ceux qui en sont porteurs (4,67) ; les leucémies aiguës sont ainsi fréquemment rencontrées chez les enfants mongoliens, en tout cas plus que chez des sujets témoins. Cette corrélation a été en partie éclairée par la découverte de la trisomie chromosomique du mongolisme, portant sur le chromosome 21, l'altération de ce même chromosome au cours de la leucémie myéloide chronique (chromosome Philadelphie) et la constatation, peu fréquente semble-t-il, d'anomalies chromosomiales particulières et moins systématisées au cours de certains cas de leucémies aiguës ; leur rôle exact n'est pourtant pas connu dans le mécanisme de déclenchement des leucémies : sont-elles contingentes et secondaires à l'action d'un agent étiologique, ou fondamentales et causes premières des leucémies ? (4,67).

Divers facteurs interviennent enfin, dans le déterminisme des leucémies aiguës. L'âge, d'abord : exceptionnelles avant l'âge de six mois, elles sont plus fréquentes chez l'enfant, de 2 à 6 ans environ et chez le vieillard. Au point de vue épidémiologique, certains faits ont été signalés, comme l'existence de cas familiaux incontestables (4) ; on en rapproche à ce sujet le cas de la tumeur africaine de Burkitt qui sévit à l'état endémique dans une zone géographique bien déterminée : un agent pathogène de type infectieux expliquerait ce phénomène (5). L'inconstance de certains facteurs pathogènes exogènes reste à rappeler, telle celle qui est attachée aux radiations et qui pourrait constituer un argument en faveur de leur rôle contingent (4,67).

Le moyen le plus efficace d'obtenir l'éradication complète des leucémies serait évidemment de pouvoir les prévenir ; à cet égard, l'immunisation conférée par des vaccins appropriés serait l'arme idéale comme le fait remarquer Farber (23) ; encore faudrait-il démontrer le rôle causal direct d'un agent infectieux, viral en particulier, bien déterminé. Mais avant de pouvoir aboutir à ce résultat idéal, on peut mesurer le chemin parcouru dans le traitement des leucémies aiguës par les progrès immenses qui ont été accomplis depuis une vingtaine d'années environ. Au cours des années quarante, le survie médiane des enfants atteints par cette maladie est estimée par les thérapeutes comme excédant rarement 6 semaines à deux mois (2,71). Ceux-ci distinguent en fait trois périodes dans l'histoire des leucémies aiguës (36) : la première va de 1947, date du premier traitement par exsanguino-transfusion par

le Professeur Jean Bernard, à 1959 ; elle est marquée par la découverte de nouveaux traitements ; dans un second temps, qui va jusque 1962, les progrès malheureusement cessent : on codifie la posologie des médicaments existants ; ce n'est que ces dernières années que de nouveaux progrès, des transformations importantes sont intervenus, grâce à la découverte de produits actifs nouveaux et à la mise au point de nouvelles méthodes de traitements (36).

Avant 1947, il n'y avait donc pas de traitement proprement dit ; en général, on avait recours, une fois le diagnostic posé, aux transfusions. La mort survenait en quelques semaines ou mois (23). Puis en novembre 1947, c'est la découverte par S. Farber, de l'Aminoptérine : ce produit permet d'obtenir les premières rémissions au cours des leucémies aiguës. L'aminoptérine (ou acide-4-aminoptéroyl-glutamique), est un antagoniste de l'acide folique ; il est voisin de l'Améthoptérine (acide 4-amino-N 10-méthyl-ptéroyl-glutamique). Cette découverte marque le début de l'ère de la chimiothérapie (83). De nombreux corps devaient être découverts dans les années qui ont suivi, mais peu d'entre eux, finalement servent au contrôle de la leucémie.

En 1949-1950 sont mises en évidence les propriétés de l'A.C.T.H. puis des corticostéroïdes à entraîner des rémissions dans les leucémies aiguës (23). En 1952, Burchenal et ses collaborateurs découvrent un corps antagoniste des purines, la mercaptopurine (23). En 1959, c'est au tour de la cyclophosphamide, puis de la vincristine, quatre ans plus tard.

Sous l'influence de la corticothérapie, puis de la 6-mercaptopurine et de l'améthoptérine, la durée de vie médiane au cours des formes lymphoblastiques est passée successivement de 4 à 6 mois, puis de 12 à 13 mois (36), avec un pourcentage avoisinant 80 % en ce qui concerne le taux de rémissions (75). A titre d'exemple, nous rapportons les résultats obtenus par Mangalik à partir de 3 séries de malades traités entre 1947 et 1964 (46) ; la première série comptant 115 malades, est traitée de 1947 à 1954 par les antifoliques et les corticoïdes : la survie moyenne est de 3,6 mois dans le cas des leucémies aiguës lymphoblastiques et de 2,2 mois pour les formes myéloblastiques ; la seconde série avec 137 cas suivis de 1954 à 1957, a été traitée par les antifoliques, les corticoïdes et parfois la 6-mercaptopurine : on constate une augmentation de la survie, surtout dans les formes lymphoblastiques où elle atteint 7,9 mois en moyenne contre 3,4 pour les leucémies aiguës myéloblastiques. Enfin, la troisième série, de 1958 à 1964, concernait 147 malades ; les formes lymphoblastiques ont été soumises à la prednisone (40 mg/jour et pendant 6 semaines), puis à la 6-mercaptopurine (2,5 mg/Kg/jour) jusqu'à la rechute ; on reprend alors la

prednisone et l'améthoptérine (ou encore la cyclophosphamide ou la vinblastine) ; la survie moyenne dans ces formes, a été de 12,3 mois. Dans les leucémies aiguës myéloblastiques, la 6-mercaptopurine a été utilisée (2,5 mg/Kg/jour, pendant 8 semaines au moins), puis en cas de rechute d'autres médicaments (non cités), mais sans résultat semble-t-il ; la survie moyenne de ces malades a été de 5,1 mois. Il y a donc un bénéfice très sensible obtenu par la chimiothérapie dans le traitement des leucémies aiguës, comme le montrent les chiffres rapportés.

Cependant, l'augmentation de la durée de survie moyenne n'est pas le seul fait de la chimiothérapie, comme le font remarquer les auteurs (23). Ainsi, Owen rappelle à quel point les complications hémorragiques et infectieuses furent autrefois redoutables, le simple allongement de la durée de l'existence ne représentant qu'un bénéfice incertain si on ne parvient pas à maîtriser ces phénomènes (71). Ceux-ci sont, en effet, les causes directes de mortalité les plus fréquents. Il s'agit donc d'assurer une survie plus confortable et plus longue à la fois en surmontant ces graves difficultés ; le moyen d'y parvenir est représenté par le traitement d'appoint que constituent les plaquettes sanguines lorsqu'existe une thrombopénie, avec les risques hémorragiques que celle-ci implique ; à titre anti-infectieux sont utilisées les transfusions de leucocytes, en association avec les agents antimicrobiens : la protection vis à vis de l'infection bactérienne est particulièrement importante à obtenir lors des phases de la maladie où le sujet est leucopénique (23).

A ce perfectionnement continu du traitement s'ajoutent les modifications essentielles auxquelles on assiste depuis environ 5 ans. A côté de l'amélioration dans l'utilisation des substances déjà connues, telle que l'améthoptérine, les techniques de chimiothérapie intensive visent à l'éradication complète des cellules pathologiques présentes dans l'organiesme (2) ; elles existent sous forme de plusieurs méthodes, que ce soit les associations du type VAMP de Frei, ou le schéma de l'Acute Leukemia groupe B de Holland, les traitements itératifs de Mathé ou séquentiels dus à Zuelzer. Le fondement expérimental de ces méthodes est représenté par la leucémie greffée murine L 1210, en particulier dans le cas des leucémies aiguës lymphoblastiques. Mais l'existence d'un facteur leucémogène possible, de nature virale, implique la destruction de celui-ci si l'on veut obtenir la guérison totale de la maladie. Et c'est là que les auteurs font intervenir les mécanismes de défense propres à l'hôte. La réaction immunitaire de celui-ci vis à vis de l'agent leucémigène pourrait permettre de l'éliminer complètement.

Farber, en ce qui le concerne, fait reposer le traitement

des leucémies aiguës sur la chimiothérapie, aussi bien pour détruire les cellules leucémiques que pour agir sur l'agent causal (virus ou non), ou sur l'anomalie biochimique possible, responsable de la chaîne des événements menant à la leucémie aiguë (23). Selon cet auteur, encore, le but ultime de la chimiothérapie anticancéreuse est la découverte de la substance chimique qui pourrait inactiver ou corriger l'anomalie biochimique responsable de la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse ; et cette anomalie doit être trouvée dans les constituants chimiques d'un virus ou au niveau de la biologie moléculaire. Le résultat, de toute façon se traduirait par l'application d'une chimiothérapie anticancéreuse de type Préventif (23). Le rôle de la chimiothérapie, comme premier moyen et le plus important aussi, à ce jour, est considéré de la même manière par Holland (34).

Se basant sur l'étude des rémissions au long cours connues dans la littérature médicale à travers le monde, le Professeur Jean Bernard admet, lui, l'existence dans le sérum, d'un pouvoir antileucémique, chez les malades atteints de leucémie (et de lymphoblastosarcomes), (5). Ce fait sert de fondement au développement des méthodes immunothérapiques dans le traitement des leucémies aiguës (qu'elles soient "passives" sériques, ou cellulaires ; que ce soit la méthode d'immunothérapie adoptive de Mathé ; qu'elles soient d'autre part, "actives", et non spécifiques, comme la vaccination par BCG., ou spécifiques, comme la vaccination par un "pool" de lymphoblastes formolés puis irradiés) (5,58).

En résumé, ces différentes méthodes de traitement obéissent, comme nous pouvons nous en rendre compte, à deux grands courants d'idées ; d'une part, celui qui mène à la destruction totale des cellules pathologiques par les techniques intensives de chimiothérapie, d'autre part, le second principe qui fait appel à l'existence possible d'un facteur de nature antigénique susceptible de mettre en jeu les processus de défense propres à l'organisme. La guérison complète de la maladie n'a pu être obtenue par aucun des deux moyens utilisés isolément, ainsi que le fait remarquer Jean Bernard, "l'avenir appartenant certainement à la combinaison des méthodes de destruction et des méthodes immunologiques", (2).

Ainsi se dessinent les grandes lignes du traitement actuel des leucémies aiguës. Dans l'exposé qui va suivre, après un bref rappel de la classification actuellement employée de ces affections, nous exposerons les différents moyens et techniques disponibles de nos jours, et dans un second temps, les indications et les résultats obtenus en fonction des diverses formes de la maladie.

- CHAPITRE I -

NOMENCLATURE ET CLASSIFICATION DES LEUCEMIES AIGUES

(Rappel)

Les leucémies aigues sont classiquement définies par la prolifération "anarchique et démesurée" des "cellules-souches" des leucocytes, appelées aussi "leucoblastes". Ce type d'affection se range actuellement dans le cadre des néoplasies malignes des cellules sanguines et des cellules hématopoïétiques (65). Cependant, ainsi que nous le font remarquer les auteurs consultés (65,68), les problèmes de nomenclature et de classification qu'elles posent, sont des plus ardus ; du fait, non d'une insuffisance des techniques, d'observation, mais plutôt d'une surabondance des termes et d'une absence de concordance dans leur utilisation, et ceci, non seulement dans l'appellation des maladies, mais encore dans celle des cellules.

Cette multiplicité des terminologies et nomenclatures peut être alors à l'origine de confusions dans toute confrontation des résultats thérapeutiques, et rend difficile toute étude statistique, épidémiologique ou autre (65).

La classification des leucémies aiguës, exposée ici, a été retenue parce qu'elle nous semble correspondre assez bien aux considérations thérapeutiques actuelles, en tout cas en France. De plus, les différentes formes cliniques et évolutives y sont représentées. Il s'agit de celle que propose G. MATHE (65) ; elle obéit à la conception clonale de l'origine des cancers. En l'absence de preuves qui confirmeraient les théories de la carcinogenèse, cet auteur suppose que les cellules d'un cancer "ne représentent rien d'autre qu'un ou plusieurs clônes (familles de cellules descendant d'un même élément) dont la ou les cellules-mères ont été atteintes par la lésion carcinogène, alors qu'elles se trouvaient à un stade évolutif donné." Cette lésion est "cytogénétique" (elle est transmise aux cellules-filles). Les éléments du ou des clônes considérés sont généralement semblables les uns aux autres, dit-il, en outre, ce qui fait qu'un cancer peut être considéré comme "lié à la proli-

fération d'une lignée cellulaire à un stade évolutif donné." De la conception clônale résulte qu'il y aura autant de variétés de leucémies, en particulier, qu'il y a de types de cellules (définis, eux par la lignée et le stade de maturation.)

Selon cette même conception, les leucémies qui résultent de la prolifération de cellules très immatures sont d'évolution aiguë, alors que la plupart de celles qui sont dûes à la multiplication de cellules plus "différenciées", sont d'évolution chronique.

En admettant que le processus néoplasique, au début en tout cas, ne dédifférencie pas (à l'encontre de la théorie de MALLARME,) les éléments en prolifération, au point de masquer leur appartenance aux diverses lignées, MATHE distingue les formes cytologiques suivantes :

1/ La forme Lymphoblastique, dont les cellules sont semblables aux lymphoblastes normaux ; elle est rencontrée surtout chez l'enfant ; elle est la plus fréquemment sensible au traitement.

2/ La forme Myéloblastique, avec cellules de taille, en général plus grande, que les précédentes, plurinucléolées et présence de granulations azurophiles dans le cytoplasme. Elles sont particulièrement fréquentes, notamment chez l'adulte et de traitement plus difficile que les formes lymphoblastiques.

3/ La forme Promyélocytaire : présence de granulations azurophiles dans le cytoplasme. Elles sont plus rares ; une complication particulière les caractérise : il s'agit d'hémorragies par fibrinolyse. Le traitement se rapproche de celui des formes myéloblastiques.

4/ La forme Monoblastique : les cellules ressemblent aux monoblastes normaux ; mais les bords nucléaires sont collés au bord cytoplasmique, le noyau a souvent une forme irrégulière et on rencontre de très gros nucléoles. Cette forme de leucémie aigue est encore moins fréquente que la précédente ; on y remarque souvent des lésions cutanées et une gingivite hypertrophique (66).

5/ Enfin, MATHE propose le terme de leucémie "à cellules monocytoides" ou "de Naegeli", pour une variété difficile à classer, dont les cellules ressemblent les unes aux myéloblastes, les autres aux monocytes ou aux monoblastes (65).

L'érythromyélose de DI GUGLIELMO ou "Leucémie à érythroblastes" est considérée comme faisant partie du cadre des leucémies aiguës par les différents auteurs (65,66,68). En revanche, MATHE ne

retient pas la forme connue sous l'appellation de "leucémie hémocytoblastique" ou "hémoblastique" (Carrara, 1948 ; Jordan, 1937). Il soulève, de même certaines réserves à propos de quelques aspects particuliers, comme :

a) la "leucosarcomatose", qui désigne des leucémies aiguës débutant par une tumeur unique et se transformant dans un deuxième temps en leucémies ; il considère que ce terme doit être écarté (65).

b) le "chlorome", pareillement, est une localisation osseuse d'une leucémie aiguë, dont le tissu tumoral présente une coloration verte. MATHE estime que ce terme peut être conservé pour désigner une lésion osseuse de caractère particulier, et non une variété de leucémie aiguë (65).

Les transformations aiguës des leucémies myéloides chroniques ainsi que celles de la maladie de Vaquez, auraient, selon MATHE, plus souvent une allure monoblastique et lymphoblastique que myéloblastique (65). Elles sont justiciables des traitements appliqués aux leucémies aiguës.

MATHE signale enfin l'existence de quelques formes particulièrement rares, telles que la leucémie à éosinophiles, la leucémie à basophiles, les formes mixtes (myélo-monocytaires...) (65).

Les perfectionnements techniques actuels (microscope électronique, cytochimie, cyto-immunologie, ultra-centrifugation différentielle... etc.) obtenus dans le domaine de la cytologie, permettent de plus en plus de dépasser l'insuffisance relative de l'histopathologie, laquelle s'attache beaucoup plus aux aspects structuraux (65,68) et souvent détiennent les clefs de la certitude du diagnostic. La cytochimie, ainsi, permet de séparer les leucémies aiguës en deux groupes : celui de la série granuleuse et les autres:

a) le premier groupe étant caractérisé par la présence de granulations cytoplasmiques azurophiles, de corps d'Auer (bâtonnets azurophiles) et enfin la réaction des peroxydases, positive dans la forte majorité des cas. D'autres réactions sont également utilisées telles que la réaction P.A.S. (ici négative) et la coloration des estérases. Ce type de leucémie aigue s'observe le plus fréquemment chez les adultes.

b) dans le second cas, c'est la négativité des réactions péroxydasiques notamment qui permet de réunir ces types cellulaires, en union avec l'étude morphologique ; encore que parfois certaines formes granuleuses pourraient prêter à confusion par une allure morphologique non claire et des réactions peroxydasiques négatives (68).

Enfin, et pour conclure, la différence de sensibilité aux diverses thérapeutiques constitue également un argument pour individualiser ces formes cytologiques (65). Actuellement, comme nous le verrons, les indications thérapeutiques reposent sur la détermination de celles-ci, dans la plupart des cas.

- CHAPITRE II -

TRAITEMENTS OPPOSES A LA PROLIFERATION CELLULAIRE

A.- LA CHIMIOTHERAPIE

I.- ANTIMETABOLITES

a) Les Antifoliques :

Le plus employé est l'acide N-bis-méthyl-ptéroyl-glutamique ou Améthoptérine (substance voisine de l'Aminoptérine, utilisée avec succès pour la première fois en 1947 par FARBER.) (16,17).

La posologie habituelle est de 2,5 à 5 mg. par jour chez l'enfant, de 5 à 10 mg. par jour chez l'adulte, par voie buccale. Par voie musculaire ou veineuse, la dose est de 10 à 30 mg. par jour. On l'utilise également en injections intra-rachidiennes, à la dose de 0,1 à 0,3 mg./Kg., dans les atteintes cérébro-méningées que l'on rencontre au cours des leucémies aiguës, au rythme d'une injection tous les deux jours (6,17).

Le mode d'administration de ce médicament a subi, depuis quelque temps des modifications : en effet, la voie parentérale discontinue, à la dose de 30 mg/mètre-carré, deux fois par semaine, a été utilisée par un auteur américain, Selawry, avec des résultats supérieurs par rapport à ceux que permet d'obtenir l'utilisation quotidienne de ce produit (5,17) ; la fréquence des rémissions est plus élevée, sans que les effets toxiques soient accrus.

Ceux-ci, en effet, sont assez marqués (30) : ce sont, soit des troubles digestifs sous forme d'anorexie, de nausées, de vomissements ou encore de diarrhées, liés à des ulcérations muqueuses, en particulier buccales ; on peut observer aussi des

troubles des phanères ; des troubles du domaine hématologique consistant en une déviation mégaloblastique de la lignée érythrocytaire par inactivation de l'acide folique (30) ; et enfin le risque d'aplasie médullaire est réel. Ces signes toxiques apparaissent vers les 12ème-15ème jours, quand une dose moyenne est utilisée, et peuvent être retardés ou combattus par l'adjonction de "citrovorum factor" (lequel diminue, en fait, l'activité du médicament) (59). Avec de fortes doses, on a signalé la possibilité de pneumopathies graves entrainant une mort rapide avec hyperthermie à 41° ; le type des lésions n'a pu être déterminé (17).

L'action de l'améthoptérine est surtout marquée dans les formes lymphoblastiques ; 30 à 50 % de rémissions ont été obtenues par Holland (1961) (48) ; alors que les autres formes sont peu sensibles à son action.

Les autres antifoliques, tel l'acide 3'-5'-dichloro-4-amino-NIO-méthyl-ptéroyl-glutamique, égalerait l'action, sans la surpasser, de l'améthoptérine (48). Il existe une résistance croisée, par ailleurs, entre les divers antifoliques.

b) Les Antipurines :

Ce sont des antagonistes des bases puriques entrant dans la constitution des acides nucléiques. (30,48,49).

Le plus utilisé est la 6-mercaptopurine ; elle est administrée à la dose de 2,5 mg/Kg et par jour, chez l'adulte et chez l'enfant, par voie buccale. Son action est retardée et se manifeste après quelques semaines seulement.

La tolérance est en général bonne, et on peut l'administrer pendant de longues périodes (48,49). Cependant, il existe des manifestations d'origine toxique, telles que vomissements, nausées, diarrhées, ou encore des lésions hépatiques en cas d'utilisation prolongée, ainsi qu'une leucopénie (49). Ce produit a été essayé à de fortes doses dans le traitement des leucémies aiguës myéloides de l'adulte (3) : 1 g tous les 4 à 7 jours ; la survie serait plus longue que lors de son utilisation en traitement d'entretien quotidien, comme cela se pratique habituellement.

L'action de la 6-mercaptopurine est surtout sensible dans les formes lymphoblastiques : 35 % de rémissions (49), mais on l'utilise aussi, en association, dans les leucémies myéloblastiques aiguës, comme nous le verrons plus loin (6).

Les autres antipurines ne semblent pas présenter d'avan-

tages par rapport à la 6-mercaptopurine ; certains même ne seraient pas suffisamment actifs pour être retenus en clinique (48) ; ce sont l'aminonucléoside (Burchenal, 1956) ; la 2-6 diaminopurine (Burchenal, 1956 ; Burchenal et Wilison, 1962) ; la 8-azaguanine (Colsky et Coll. 1955). D'autres, tels la 6-chloropurine (Murphy et Coll. 1955, Bernard et Coll. 1955), la 6-méthyl-mercaptopurine (Hall et Coll. 1957), la thioguanosine (Krakoff et Coll. 1959 et 1961) et la 2-amino-6 (1-méthyl-4'nitro-5'-imidazolyl) thiopurine (Ellison et Tan, 1960, Mathé et Coll.) auraient une activité clinique satisfaisante mais non supérieure à celle de la 6-mercaptopurine (48). En revanche, l'azathiopurine (Imuran) serait moins toxique (49) ; il s'agit d'un dérivé substitué de la 6-mercaptopurine, qui possède des propriétés voisines de celle-ci (79). Elle a déjà été expérimentée avec succès par Rundles et ses collaborateurs dans la leucémie myéloide chronique et les leucémies aiguës, comme le signala Storti (79). Cet auteur l'a également expérimentée dans les leucémies aiguës de différents types ; ce corps aurait une action élective sur la lignée blanche tout en respectant les plaquettes et les éléments de la lignée rouge ; il a obtenu les meilleurs résultats chez les malades soumis à une dose de 7 à 8mg/Kg ou plus, par jour, alors qu'une dose plus faible se révèle beaucoup moins efficace ; la chute des cellules pathologiques est assez rapide, alors que les hématies et les plaquettes sont peu touchées, (parfois même il aurait observé une augmentation du nombre de ces dernières chez les sujets thrombopéniques) ; la toxicité parait faible. Storti souligne l'importance de l'utilisation de ce produit à doses fortes et pendant un temps assez court de préférence aux doses faibles et de manière prolongée. Mais les conclusions ne peuvent être définitives car l'expérience était limitée et la durée des rémissions non connue lors de la rédaction de son rapport (79).

Les malades résistants à l'une des antipurines le sont à toutes (49).

c) Les Antipyrimidines :

Le plus intéressant serait, dans le traitement des leucémies aiguës, la 5-fluoro-désoxyuridine (48). Il n'a pas été beaucoup étudié. Les premiers essais de Murphy et ses collaborateurs, de Wollman et Gene, datant de 1959, auraient montré que ce corps pouvait induire des rémissions chez des malades non traités et même chez ceux qui étaient devenus résistants à la 6-mercaptopurine ou à l'a-méthoptérine.

Les doses employées varient selon les auteurs ; elle est de 15 mg/Kg et par jour, par voie buccale, pendant 3 à 5 jours,

pour Mathé (59), dans les formes lymphoblastiques ; en perfusion veineuse, 1,5 mg/Kg, par jour pendant 5 jours. Pour Ellison R.R. (22), la posologie lors de ses essais a été de 30 mg/Kg, par jour, pendant 5 jours, puis 15 mg/Kg en discontinu jusqu'à apparition de signes liés à la toxicité. Murphy (45), a administré de 20 à 30mg/Kg et par jour pendant 5 à 6 jours en intra-veineux et en plusieurs cures séparées par des intervalles de 4 à 10 jours. Enfin, d'autres auteurs, du Leukemia Study Group A, (31), ont injecté 20 mg/Kg et par jour pendant 5 jours par voie intra-veineuse, puis 30 mg, avec des intervalles de repos de 5 jours entre ces cures.

Les manifestations d'origine toxique consistent en anorexie, nausées, stomatites, vomissement ou diarrhées, et au point de vue sanguin en leucopénie et thrombopénie ; l'injection intraveineuse discontinue serait moins toxique que la perfusion continue (Sullivan). La thymidine peut protéger contre cette toxicité (59).

Le taux de rémissions dans les leucémies lymphoblastiques atteindrait 10 % (53) ; c'est un pourcentage comparable que Murphy a obtenu (45) et ces rémissions ont été de courte durée ; pour le Leukemia Group A, les réponses à ce produit sont rares et portent seulement sur le domaine clinique (22).

La iodo-5 (désoxyuridine), en perfusion continue, aurait donné quelques rémissions incomplètes dans les leucémies aiguës (59) ; cette substance, tout comme la bromo-5-désoxyuridine, serait capable de sensibiliser les cellules à l'effet antimitotique des radiations ionisantes (Djordjevic et Szybalski, 1960 ; (59).

La fluoro-5-désoxycitidine aurait des effets assez proches de ceux de la fluoro-5-désoxyuridine (59).

Le fluoro-5-uracile est moins utilisé dans les leucémies aiguës où ses indications restent limitées (22,48).

II.- LES ALKYLANTS

Ils sont définis par le professeur Mathé comme des "substances possédant une ou plusieurs chaînes de la série alcoyl, très "réactive", avide de se combiner avec certains groupements des protéines, et spécialement des nucléoprotéines, entraînant une dénaturation de celles-ci et leur précipitation". Mais la puissance de cette action les empêche souvent d'être utilisés pour le traitement des leucémies aiguës.

La plus employée de ces substances est un dérivé de type

"moutarde azotée", la cyclophosphamide. Ce produit permet parfois d'obtenir des rémissions dans les cas résistants aux antimétabolites et aux stéroides, selon Mathé (59).

La posologie est 100à 200 mg/jour par voie intra-veineuse, ou, par voie buccale, 50 à 100 mg/jour (17). La voie veineuse est plus efficace que la voie orale (59).

Quelques manifestations toxiques sont possibles ; bien qu'elle soit en général correctement tolérée, des troubles tels l'anorexie, de l'alopécie, et parfois une pigmentation cutanée se rencontrent ; il faut signaler en outre la survenue éventuelle de leucopénie, plus rarement de thrombopénie. Fernbach a également rapporté un autre accident, à savoir des cystites hémorragiques (24).

Voici quelques pourcentages de rémissions obtenus à l'aide de produit que cite Mathé (49) : 35 % par Tan et Coll. (1961) ; 20 % par Jessayan et Coll. (1962) ; 11 % par Rerubach et Coll. (1962) ; et 8 % par Mathé et Coll. (1963).

L'éthylène-imine-benzo-quinone, ou plutôt ses dérivés font également partie de ce groupe ; ils sont en fait à la fois des poisons du fuseau et des alcoylants (59). Mathé les utilise au cours de sa méthode de traitement dite "itérative" (60) à la dose de 0,10 mg/Kg et par jour.

III.- LES POISONS DU FUSEAU

Ce sont des alcaloides extraits de la Pervenche (Vinca Rosea), dont les effets leucopéniants ont été constatés par Svoboda et Coll., d'une part, et par Noble et Coll., d'autre part, en 1958-1959. (40)

a) La Vincaleucoblastine :

Tout comme les autres alcaloides dont nous parlerons, la vincaleucoblastine fait partie des alcaloides dimères dont la molécule est formée par un noyau indolique et un noyau dihydro-indolique, reliés par une liaison à deux atomes de carbone (40). Elle inhibe les mitoses au stade de métaphase (40), et cet effet cytostatique ne serait pas isolé, puisqu'il existerait un mécanisme de compétition avec certains acides aminés essentiels (40).

La posologie courante est de 5 à 10 mg par semaine chez

l'enfant, et de 5 à 30 mg par semaine chez l'adulte (64).

Les manifestations liées à la toxicité du produit sont représentées essentiellement par la leucopénie, laquelle porte sur les polynucléaires principalement (40,64). Mais d'autres troubles sont aussi possibles : baisse de l'acuité visuelle, alopécie, paresthésies, altération de l'état général (64).

L'intérêt de la vincaleucoblastine dans le traitement des leucémies aiguës réside dans son efficacité, constatée, dans les formes monoblastiques (48). Mais les résultats obtenus par différents auteurs que cite Sampey (74), dans les diverses formes cytologiques avec cet alcaloide semblent démentir ce fait, des rémissions ayant été obtenues, en plus des formes monoblastiques, dans les autres types cellulaires. En France, les auteurs admettent 10 % de résultats favorables dans le groupe des leucémies aiguës et des lymphoblastosarcomes (1).

b) La Leurocristine : (ou Vincristine)

En 1962, Karon et Coll., rapportent les premiers résultats obtenus avec la vincristine seule dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques (cités par Bernard : 6, et Boiron : 15) : 57 % de rémissions complètes sont dénombrées. Cette substance est chimiquement proche de la vincaleucoblastine ; son action porterait au niveau de la synthèse des acides nucléiques (33).

Elle est administrée par voie veineuse, en perfusions, une fois par semaine, à la dose de 2 mg par mètre-carré de surface corporelle ; au total, deux à huit injections (6). R.M. Heyn utilise une posologie équivalente, chez l'enfant, puisque cet auteur a injecté pendant 4 semaines, à raison d'une injection par semaine, de 0,075 mg/Kg, une dose totale comparable ; la posologie était portée à 0,10 mg/Kg lorsque la rémission n'était pas obtenue après 28 jours (33).

L'utilisation isolée de ce produit entraîne des rémissions d'une durée de deux mois environ (15). Heyn cite, comme durée médiane des rémissions complètes obtenues, une durée de 63,5 jours avec traitement d'entretien par Vincristine, et 59 jours, en l'absence du même traitement d'entretien (33).

Il n'y a pas de résistance croisée entre cette substance et les autres médicaments de la leucémie aigue.

Les manifestations toxiques rencontrées au cours de l'usage de la leurocristine consistent en cytopénies, intéressant

outre la lignée blanche, les plaquettes et les globules rouges (15); elles surviennent, soit de manière précoce, après la première ou la deuxième injection et sont alors réversibles en quelques jours, ou plus tardivement, vers la 5ème ou 6ème semaine, et se réparent dans ce cas plus lentement ; (15). Il existe aussi, au point de vue neurologique, des signes de toxicité caractéristiques ; cette neurotoxicité est importante et parfois grave ; c'est ainsi que les auteurs décrivent des polynévrites pseudo-myopathiques, souvent précédées par un ptosis, une aréflexie ostéo-tendineuse du membre inférieur : elles sont régressives en l'espace de quelques semaines après l'arrêt du traitement (6,15,33). Des crises convulsives ont également été signalées ; elles pourraient laisser parfois des séquelles graves (hémiplégie dans un cas : 15), et surviennent après l'administration de fortes doses du produit (3-4 mg/ mètre-carré/ semaine), notamment dans le traitement des rechutes (15,33). Des troubles digestifs, sous forme de douleurs abdominales, accompagnées de constipation opiniâtre, peuvent arriver ; ils prennent quelquefois l'allure clinique de syndromes chirurgicaux, car associés à un ballonnement abdominal et à un arrêt des matières et des gaz : les antispasmodiques n'auraient qu'une action relative (15,33). Enfin, l'alopécie, parfois complète et rapide mais réversible (15,33).

L'efficacité de la vincristine est prédominante dans les leucémies aiguës lymphoblastiques. Isolée, elle donne environ 50 à 60 % de rémissions : mais on l'utilise surtout en associations ou combinaisons, comme nous le verrons ultérieurement.

Rappelons, pour terminer deux remarques du Professeur J. Bernard (11) :

1° - La sensibilité de la leurocristine persiste alors que la leucémie est rebelle aux autres traitements.

2° - Cette sensibilité est observée dans des conditions défavorables et à un stade avancé de la maladie.

Cet auteur relate, en outre, l'essai pratiqué avec ce produit dans quelques cas de "méningite leucoblastique" : il y aurait eu disparition d'un oedème papillaire, et diminution passagère du nombre des blastes médullaires (11). Pour d'autres, cependant, il n'y aurait pas d'action sur les localisations méningées (17).

c) La Leurosine :

Parmi les alcaloides de la Pervenche, la leurosine est le troisième qui vient de faire l'objet d'essais dans le traitement de diverses affections malignes, dont les leucémies aiguës lympho-

blastiques (76).

Il s'agit également d'un alcaloide dimère de Vinca Rosea et sa structure chimique exacte reste à déterminer (76).

Nous citerons ici les résultats de l'expérimentation conduite par Schneider et Coll. (76). Celle-ci a porté sur 16 cas de leucémie aiguë lymphoblastique.

Les doses utilisées ont varié de 50 à 400 mg par semaine, le produit étant injecté sous forme de perfusion veineuse dans du soluté glucosé isotonique et une fois par semaine ; la dose moyenne fut de 500 mg en ce qui concerne la totalité de la dose employée.

Pour ce qui est de la tolérance de cette substance, les auteurs ont constaté des troubles généraux consistant en nausées, vertiges, céphalées, douleurs abdominales, tachycardie, notamment au cours de l'injection pratiquée à la seringue, alors que la tolérance était excellente si le produit était administré en perfusion veineuse. Du point de vue hématologique, ils ont constaté, pour des doses allant de 50 à 250 mg, par semaine, l'absence de toxicité pour les cellules sanguines ; deux cas de leucopénie sont signalés après une injection de 400 mg, mais ont été reversibles.

Les résultats obtenus dans le traitement de ces 16 cas de leucémies aiguës lymphoblastiques se résument ainsi : une rémission apparamment complète, une rémission incomplète, quatorze échecs, ce qui représente, pour la série considérée, 11 % d'effets notables, et 89 % d'échecs. La rémission complète a duré 45 jours.

En conclusion, les auteurs estiment que la leurosine se montre comme le moins efficace des 3 alcaloides utilisés actuellement, de Vinca Rosea ; elle ne semble pas posséder, comme dans le cas de la vincaleucoblastine et de la vincristine, de spécificité particulière vis à vis d'une lignée cellulaire déterminée. Quelques cas de maladie de Hodgkin ont réagi favorablement, de même que des lymphoblastosarcomes où les meilleurs résultats sont enregistrés ; par contre, dans le cas de leucémies aiguës lymphoblastiques , son efficacité est nettement moins marquée que celle des autres alcaloides de la pervenche et des autres agents antimitotiques (76).

IV.- PRODUITS DIVERS - NOUVEAUX MEDICAMENTS

a) Le méthylglyoxal-bis-guanyl-hydrazone (ou méthyl-GAG)

Il s'agit d'une substance de synthèse dont la structure chimique est voisine de celle de la décaméthylène-diguanidine (6, 15). Elle a été essayée pour la première fois, en clinique humaine, par Regelson et Holland en 1961 ; elle se montre capable, utilisée seule, d'entraîner des rémissions complètes dans les redoutables formes myéloblastiques dans 15 à 20 % des cas (15). Elle agit aussi dans les formes promyélocytaires (48), et dans les transformations aiguës de la leucémie myéloïde chronique (59).

L'administration se fait par voie veineuse ou musculaire, à la dose de 100 à 150 mg/mètre-carré, et par jour. Ce mode d'utilisation s'accompagnerait de manifestations toxiques particulièrement marquées, d'une action transitoire et de rémissions de courte durée, c'est pourquoi les auteurs l'associent à la 6-mercaptopurine (6). Dans ce cas, ils injectent de 180 à 350 mg/mètre-carré, 2 à 3 fois par semaine.

Les symptômes liés à la toxicité du produit se caractérisent par des troubles digestifs tels que nausées, douleurs abdominales survenant précocément, mais n'empêchant pas la poursuite du traitement ; on note aussi des ulcérations pharyngées, précoces ou tardives. Des aplasies ou des hypoplasies médullaires, des nécroses cutanées sont fréquentes, généralement tardives et souvent dangereuses (6). On a signalé des crises d'hypoglycémie (47).

Outre son association à la 6-mercaptopurine, cette substance est utilisée avec la 2-hydroxystilbamidine (78), comme nous le verrons ultérieurement.

b) La Cytosine-arabinoside :

La cytosine-arabinoside, ou 1-β-D-arabino-furanosyl cytosine, est un des dérivés de l'arabinose. Les arabinosides, dont elle fait partie, sont des analogues des nucléosides naturels qui entrent dans la composition des acides ribo- et désoxyribonucléiques. D'où leur essai, par les expérimentateurs, en tant qu'antimétabolites (7). Chu et Fischer ont montré, in vitro, que la cytosine-arabinoside inhibe la biosynthèse de l'acide désoxyribonucléique en interférant avec la transformation de l'acide cytidylique en acide 2'-désoxycytidylique, et de ce fait, inhibe la multiplication des lymphoblastes leucémiques, comme le rappelle le Professeur Jean Bernard (7). De nombreux travaux consacrés à cette substance, ont permis de montrer qu'elle possède des propriétés antitumorales (tumeurs greffées de la souris, leucémie L 1210 par exemple) et

antivirales sur deux groupes de virus ADN, le groupe herpès et le groupe pox, et ceci tant chez l'animal que chez l'homme (15).

Des rémissions ont été obtenues par différents auteurs dans les leucémies aiguës, notamment, dans les formes lymphoblastiques et myéloblastiques (7).

Nous rapportons ici les résultats obtenus par le Professeur J. Bernard et ses Collaborateurs dans le traitement de 70 cas, dont 67 leucémies, qui a été effectué entre le 1er mars 1965 et le 30 décembre 1965 (7). Cette série comportait 47 adultes atteints de leucémies aiguës myéloblastiques, quelqu'en soit le stade, et aussi lymphoblastiques rebelles aux autres traitements, et 15 enfants présentant les mêmes formes ; dans ce dernier cas, les stades évolutifs étaient également divers.

La cytosine-arabinoside a été administrée en perfusion veineuse lente (12 heures), dans du sérum glucosé isotonique ; la dose était de 30 mg/mètre-carré et par jour, pendant une durée moyenne de 18 jours. (chez 10 malades, une dose plus faible de 10 mg/m2 a été injectée).

Les auteurs signalent la tolérance généralement bonne du produit, en particulier au point de vue clinique ; dans le domaine hématologique, ils rapportent 2 cas d'aplasies mortelles, et dans les cas favorables, la survenue d'insuffisances médullaires graves qui ont nécessité un ajustement des doses et surtout, des traitements symptomatiques vigoureux, sous forme de perfusions d'antibiotiques, transfusions de plaquettes, leucophérèses (6,7). Ces derniers accidents surviennent entre le 10ème et le 20ème jour, après disparition des blastes circulants et les thérapeutiques palliatives ont pour but, selon les auteurs, de permettre d'attendre le temps nécessaire que la rémission se manifeste (7).

Les résultats, sur les 62 cas de leucémies aiguës, donnent un taux de rémissions complètes supérieur à 35 %. Celles-ci sont acquises aussi bien dans les premières atteintes de la maladie que dans les rechutes et se manifestent en moyenne vers la 4ème semaine. Les médicaments antérieurement utilisés à la cytosine-arabinoside n'ont pas empêché son action, ce qui amène les auteurs à conclure qu'il n'existe pas de résistance croisée entre celle-ci et ceux-là (méthyl-GAG, 6-mercaptopurine, prednisone, vincristine, et méthotrexate).

Les leucémies aiguës myéloblastiques comprenaient un nombre de malades beaucoup plus important que celui des formes lymphoblastiques ; le taux de rémissions complètes pour les premières a

été de 30 %. Mais les secondes sont également sensibles à l'action du produit : le fait qu'il s'agissait de formes résistantes à la prednisone, à la vincristine, à la 6-mercaptopurine et au méthotrexate est tout à fait intéressant.

En ce qui concerne les malades traités avec des doses plus faibles (10 mg/m2), les effets du traitement sont plus tardifs, versles 5ème ou 6ème semaine ; et dans les formes lymphoblastiques, la rémission paraît plus précoce et l'insuffisance médullaire moins fréquente et moins durable.

Les malades en rémission complète ont été soumis, pour la plupart, à un traitement d'entretien par la cytosine-arabinoside, à raison de 30 mg/m2 en injections sous-cutanées hebdomadaires ou bi-hebdomadaires. Mais, au moment du rapport, les auteurs estiment le recul encore insuffisant pour juger de la durée des rémissions obtenues. La rémission serait toutefois plus courte en l'absence de traitement d'entretien. Des essais d'association de ce produit, dans les traitements des leucémies aiguës myéloblastiques sont entrepris (méthyl-GAG, 6-mercaptopurine, méthotrexate).

Dans cette série figurent 5 cas de transformation aigue de leucémie myéloide chronique : aucune modification favorable n'a été constatée par les auteurs.

On peut signaler encore que des essais ont été entrepris avec la cytosine-arabinoside dans le traitement des méningites leucémiques, par voie locale ; mais les résultats ne sont pas connus (70).

c) Les Méthyl-hydrazines :

Nous parlerons ici de la 1-méthyl-2-p-(isopropylcarbamoyl)-benzyl-hydrazine. Cette substance possède une action contre diverses tumeurs expérimentales, comme l'ont montré Bollag et Grunberg (56). Son mécanisme d'action se rapprocherait de l'effet indirect des radiations ionisantes (59).

Le chlorhydrate de 1-méthyl-2-p-(isopropylcarbamoyl)-benzyl-hydrazine a été essayé dans le traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques, notamment par le Professeur Mathé et ses Collaborateurs (56), sur une série comprenant 6 malades atteints par cette affection : trois fois comme traitement d'attaque et trois fois comme traitement d'entretien.

La dose quotidienne a varié de 100 à 500 mg, par voie orale ou veineuse.

Il y eut 3 échecs totaux en ce qui concerne les cures d'attaque. Les manifestations toxiques observées avec ce produit consistèrent en troubles digestifs (nausées, vomissement), éruptions prurigineuses, l'apparition de "flush syndrome" quand une injection du médicament était suivie d'ingestion de vin et qui se manifestait par une rougeur et une chaleur intenses du visage, passagères ; des leucopénies et des thrombopénies ont été également signalées.

En résumé, d'après les auteurs, ce produit, surtout intéressant pour le traitement des maladies de Hodgkin, (étudiées dans la même série de malades), l'est beaucoup moins dans le cas des hématosarcomes et leucémies ; mais ils font remarquer sa bonne tolérance quand il est utilisé comme traitement d'entretien des leucémies aiguës (56).

d) Les substances antibiotiques :

1/ La Rufocromomycine (5278 RP)

Il s'agit d'un antibiotique à action antimitotique, isolé à partir d'une culture de Streptomyces rufocromogenus. Son action sur diverses tumeurs malignes expérimentales a été constatée (37). Il a été utilisé sur un lot de malades comprenant 7 cas de transformations aiguës de leucémies myéloïdes chroniques par Jacquillat et ses collaborateurs et nous rapportons ici ses résultats (37).

Le mécanisme d'action de cette substance ne semble pas entièrement élucidé, mais d'après les travaux de Maral et Ganter, il serait considéré comme un mitostatique .

La posologie utilisée a été d'abord élevée : 10 à 12 γ/Kg/sem. en 2 injections intra-veineuses dans la tubulure d'une perfusion de sérum physiologique, puis 6 à 8 γ/Kg/semaine, ceci en cure d'attaque ; quelques malades l'ont reçu en traitement d'entretien, une fois par semaine d'abord, puis toutes les deux à quatre semaines, à raison de 2 à 4 γ/Kg par injection.

Les accidents thérapeutiques observés ont été des troubles digestifs cédant au traitement symptomatique : une altération de l'état général ; des manifestations cutanées sous forme d'éruptions érythémateuses ou nodulaires ; de l'alopécie ; des signes d'atteinte hépatique discrète, et parfois grave, d'où la nécessité d'une surveillance dans ce domaine ; et enfin, des troubles hématologiques : leucopénie, thrombopénie.

Les résultats obtenus à l'aide de cette substance consistent en une rémission incomplète, deux échecs partiels, quatre échecs totaux (les rémissions partielles étant définies par les auteurs, comme le résultat d'effets dissociés et transitoires du traitement). La rémission incomplète-amélioration sanguine et médullaire franche est survenue après une seconde transformation aigue de la maladie ; elle a duré deux mois (dose : 2800 γ en huit semaines). Malgré la chute transitoire de la blastose médullaire dans deux cas, les auteurs estiment que ce produit paraît peu actif, employé isolément, dans cette indication (37).

2/ La Rubidomycine (13057 RP)

Cet antibiotique a été isolé à partir de culture de Streptomyces coeruleorubidus (8). Il semblerait que le même produit ait été isolé à peu près en même temps en France et en Italie, connaissant ainsi deux appellations différentes, respectivement "Rubidomycine" et "Daunomycine" (12).

Les premiers essais en thérapeutique humaine ont été pratiqués, pour la rubidomycine, à Paris (38), pour la daunomycine, à New York (81). Leur composition, leur formule développée et leurs propriétés ne différant pas, elles sont considérées comme une seule et même substance (55). Au terme de l'étude pharmacologique de ce produit, on suppose qu'il forme des complexes avec l'ADN, ce qui entraînerait, notamment, un blocage de la synthèse de l'ARN-ADN dépendant (55). On a constaté qu'il agissait sur diverses tumeurs expérimentales, et en particulier, sur la leucémie L 1210 de la souris, d'où les essais pratiqués dans le traitement des leucémies aiguës chez l'homme.

Tan et Tasaka, à New York, ont obtenu, chez des enfants atteints de leucémie aiguë, série comprenant 20 malades, une rémission complète, huit "bonnes rémissions partielles", deux "rémissions partielles faibles" ; la posologie utilisée a été de 1 mg/Kg et par jour pendant 4 à 5 jours, puis répétion des doses (1,5-2 mg/Kg), après une période libre de 3 à 4 jours, jusqu'à total de 5 à 7 mg/Kg ; sur 16 cas considérés comme correctement traités, 5 n'avaient reçu aucun traitement auparavant : il y eut 4 rémissions ;11 autres déjà résistants aux autres médicaments, furent soumis à ce traitement et on dénombra 5 rémissions (81).

Les premiers essais, en France, concernent des enfants, 10 au total, qui présentaient des leucémies aiguës lymphoblastiques (38). Ils étaient résistants aux drogues usuelles (prednisone, vincristine, méthotrexate, 6-mercaptopurine, et dans certains cas la

cytosine-arabinoside ou le cyclophosphamide). La posologie fut de 1 mg/Kg et par jour, sous forme de perfusion veineuse , pendant cinq jours. Il y eut 4 décès par septicémie ou hémorragie ; sur les 6 autres cas on nota 4 rémissions complètes et 2 rémissions partielles. Les auteurs insistent, à cette occasion, sur la rapidité des effets du produit : cytopénie d'apparition rapide et disparition des cellules blastiques sanguines et médullaires ; la rémission est obtenue dix jours après la première injection (38).

D'autres résultats plus récents obtenus à l'aide de ce produit viennent d'être rapportés, notamment en France (8,19,20,39, 42,44,55). Ainsi le Professeur J. Bernard et Coll. dans une série de 61 malades, obtient les résultats suivants : (8,39,42)

- Dans les leucémies aiguës lymphoblastiques : 58 % de rémissions complètes.

- Dans les leucémies aiguës myéloblastiques et promyélocytaires : 50 % de rémissions complètes. Ce résultat a été confirmé par des essais complémentaires menés en commun avec le service du Pr. Jean Bernard par ses collaborateurs (19,20).LePr.Mathé et ses Collaborateurs ont également étudié l'action de cette substance seule et en association ; seule, elle permet d'induire des rémissions complètes dans les formes lymphoblastiques dans un quart des cas ; dans les leucémies aiguës granulocytaires ils n'observent que des échecs dans leur série ; en association, avec la leurocristine et la delta-1-cortisone, dans les formes lymphoblatiques, 12 rémissions complètes sur 19 cas traités sont notées ; le méthyl-GAG a été associé, dans le cas de formes granulocytaires : sur trois malades, deux rémissions, dont une complète, ont été obtenues (55).

La posologie utilisée pour ce médicament, varie selon les cas. Il a été administré en injection dans la tubulure d'une perfusion veineuse de sérum glucosé isotonique ; la dose quotidienne est de 1 à 2 mg/Kg et par injection ; la durée du traitement est de 3 à 8 jours, selon la tolérance hématologique, en moyenne de 5 à 6 jours dans la série du Pr. J. Bernard (8) ; les collaborateurs de ce dernier ont utilisé une autre méthode dans un autre groupe de malades (19) : en effet, certains malades reçoivent d'emblée 2 ou 3 injections faites en 2 ou 3 jours successifs et les injections ultérieures sont en rapport avec les données de l'hémogramme et du myélogramme ; d'autres bénéficient d'injections plus espacées, la première étant une forte dose de 2 mg/Kg et la seconde, fonction de la leucocytose et du myélogramme, étant pratiquée le troisième ou le quatrième jour et ainsi de suite : cette dernière technique est applicable, selon ces auteurs, aux formes leucopéniques de la maladie et

à certaines formes hyperleucocytaires ; elle permet, en espaçant les injections de trois à quatre jours, un ajustement des doses qui a pour conséquence d'éviter dans une certaine mesure, la survenue d'une aplasie grave, celle-ci suivant inéluctablement l'administration de rubidomycine, comme nous allons le voir.

Les accidents observés, en effet, sont d'ordre hématologique et cardio-vasculaire essentiellement. L'activité prompte et violente de ce produit explique les fréquentes et profondes aplasies médullaires que l'on constate au cours de son emploi. D'autre part, le Pr. Jean Bernard fait aussi intervenir "la qualité et la gravité" des leucémies traitées, puisque souvent, il s'agissait de cas pris à la troisième ou quatrième rechute et résistants aux drogues usuelles. Dans sa série de malades, il déplore 19 aplasies fatales (8).

Chronologiquement, il oppose les aplasies précoces, en général brèves et bien supportées cliniquement, plus faciles à traiter aussi, aux aplasies tardives, qui surviennent de préférence chez des malades ayant déjà reçu, sans succès, un traitement antileucémique pendant plusieurs semaines, qui sont profondes et plus difficiles à maîtriser chez des malades affaiblis et aux résistances amoindries (42). L'aplasie médullaire s'installe entre le dixième et le vingtième jour ; elle a une durée médiane de dix jours; en même temps se constitue une leucopénie périphérique. Durant cette période, les auteurs insistent sur la nécessité de traitements symptomatiques vigoureux, sous forme de perfusions d'antibiotiques à fortes doses, transfusions de sang frais, de plaquettes. La durée, l'intensité de l'aplasie médullaire est fonction de la quantité de produit administré, mais elle est en rapport aussi avec une susceptibilité individuelle, variable et non prévisible (19). Il est donc difficile, mais nécessaire de trouver un moyen terme entre une posologie insuffisante entraînant certains échecs et une posologie excessive responsable d'aplasies irréversibles (12). Ces phénomènes aplasiques ont obligé les auteurs à effectuer un réajustement thérapeutique ;;le jugeant par ailleurs difficile, ils l'entreprennent au décours du traitement d'attaque, lorque la leucopénie se répare, c'est-à-dire vers les dixième-vingtième jours ; la dose injectée dépend alors du pourcentage de blastes médullaires (8,39).

Les accidents cardio-vasculaires sont décrits chez deux malades, soumis à un traitement d'entretien depuis 7 et 3,5 mois ; après un épisode de tachycardie régulière à 110-120 de quelques jours, avec fatigue générale et anorexie, s'est installée une insuffisance cardiaque brutale ; le traitement mis en oeuvre, comportant digitaliques et diurétiques, a permis d'améliorer passagère-

ment ces malades, mais l'un d'eux est décédé après le quinzième jour dans un tableau de collapsus et bradycardie ; il avait reçu une dose totale de rubidomycine de 40 mg/Kg en 3 mois et demi, alors que l'autre malade fut soumis à une dose totale de 40 mg/Kg en 7 mois : son état cardiaque connut une lente amélioration (42).

Les auteurs ne se prononcent pas sur le mécanisme des accidents cardiques, qui reste discuté ; on invoque des troubles de commande primitifs responsables de la tachycardie et secondairement de l'insuffisance cardiaque, mais aussi la possibilité de lésions toxiques du myocarde comme celles qui seraient observées chez l'animal (8). De toute façon, ils font remarquer que c'est à la suite de fortes doses au cours d'un traitement prolongé, que ces phénomènes ont été observés.

D'autres incidents ont été observés ; il s'agit de discrètes nausées après l'injection ; une alopécie, souvent complète, peut survenir au décours du traitement d'attaque, elle est réversible ; des ulcérations buccales, douloureuses, avec stomatite, contemporaines d'une aplasie profonde, ont été décrites, mais ont guéri ; au cours d'aplasies sévères encore, ont été constatées des crises convulsives à trois reprises : les patients sont décédés. Enfin, les auteurs signalent la coloration ocre des urines durant les heures suivant l'injection, et la causticité locale de ce médicament lorsque l'injection n'est pas strictement endo-veineuse (8, 19).

L'étude cytologique pratiquée à l'occasion de l'usage de cette substance, dans 10 cas de leucémie aiguë lymphoblastique (44), a porté sur les lymphoblastes et les cellules des lignées normales, de la moelle. C'est ainsi que Trois aspects différents des lymphoblastes ont été décrits, représentés essentiellement par une augmentation de taille de ces cellules avec accroissement du rapport nucléo-protoplasmique et modifications du noyau ; selon les auteurs, il pourrait s'agir de trois degrés dans l'altération des lymphoblastes. Quant aux cellules des lignées normales, les modifications qui les intéressent, consistent notamment, pour ce qui est des globules rouges, en une mégaloblastose discrète ou en l'apparition de macronormoblastes à noyau fragmenté ; les éléments de la série granuleuse sont aussi modifiés, un peu comme au début ou au cours d'une anémie mégaloblastique ; les mégacaryocytes ne font l'objet d'aucune modification notable (8,44). La survenue de ces anomalies en particulier celle qui concerne les lymphoblastes, est, selon les constatations faites par ces auteurs, précoce puisqu'elle a été relevée cinq à huit jours après le début du traitement ; l'apparition de ces "giganto-lymphoblastes", comme ils les dénomment, précédant d'ailleurs de peu l'aplasie, permet par la surveillance régulière

du myélogramme d'ajuster le traitement et de cesser le médicament au moment opportun (8).

L'analyse des résultats par les auteurs leur a suggéré les remarques suivantes : le 13057 RP est le premier antibiotique capable de provoquer régulièrement la rémission d'une leucémie aigüe; il est "remarquable par l'étendue, la vigueur et la rapidité de son action" comme le souligne Pr. Jean Bernard. Il est efficace sur toutes les formes cellulaires de leucémies aiguës, toujours selon cet auteur, (8). Il ne semble pas exister de résistance croisée avec les autres médicaments antileucémiques ; en effet de nombreux malades atteints de leucémie aiguë lymphoblastique avaient déjà été soumis antérieurement à la cortisone, aux antifoliques,aux antipurines, à la vincristine ou à la cytosine-arabinoside et leur étaient résistants (8). L'action du médicament, comme nous l'avons mentionné, est rapide : la disparition des blastes du sang périphérique est signalée dès la fin du traitement d'attaque, après trois à huit jours alors que les cellules lymphoblastiques de la moelle ne sont pratiquement plus présentes dans les jours qui suivent l'arrêt de la thérapeutique (8). La sensibilité des blastes à la rubidomycine est presque constante, un seul cas de résistance étant signalé dans le rapport (42). Le moment d'apparition de la rémission a été situé entre le dixième et le vingtième jour suivant la première injection, lorsqu'elle est obtenue ; dans la série plus récente de leucémies aiguës myéloblastiques traitées en collaboration avec le service du Pr. Jean Bernard ce moment est compté du quatorzième au cinquantième jour après la dernière injection (19).

Au terme de cette étude, la posologie conseillée par les auteurs du rapport est pour les formes lymphoblastiques de 1 mg par kilogramme de poids pendant deux à huit jours ; lorsque le chiffre de la leucopénie atteint 1200 à 1500 globules blancs par mm3, les injections sont arrêtées ; une deuxième cure est entreprise si la leucopénie ne s'accentue pas et si la moelle reste riche et blastique. Dans le cas des formes myéloblastiques, une dose plus forte leur semble nécessaire, 2 mg par kilogramme et par jour, pendant cinq à huit jours ; nous rappelons que la méthode utilisée, dans le même type de leucémie aiguë est légèrement différente ailleurs (19), les doses du médicament et la durée du traitement variant d'un cas à l'autre. Il faut mentionner que les échecs rencontrés sont attribués dans la forte majorité des cas à des aplasies sévères avec septicémie.

La durée des rémissions obtenues, dans l'état actuel des choses et compte tenu du faible recul dont disposent encore les auteurs, de la gravité des cas traités, ne leur permettent pas d'apprécier la longueur des rémissions complètes obtenues (8). Selon

les cas, le médicament a été employé comme traitement d'entretien (une injection hebdomadaire), ou lors de périodes dites de réinduction. Les conclusions auxquelles ont abouti le Pr. Mathé et Coll. sont analogues (55). Ces expérimentateurs, d'ailleurs, estiment que l'association du 13057 RP avec la leurocristine et la delta-1-cortisone peut permettre l'espoir d'un taux de rémissions très élevé et ceci sans augmenter le risque de complications cardiaques (55). Cette association est par ailleurs à l'étude dans le service du Pr. Jean Bernard. La place de ce produit en tant que traitement d'induction des rémissions ou d'entretien reste encore à fixer, de l'avis de ceux qui l'ont essayé (8).

e) Le 1-3-bis(2-chloroéthyl)-1-nitrosurée (BCNU)

Le 1-3-bis(2-chloroéthyl)-1-nitrosurée ou BCNU, en abréviation, est l'une des substances faisant partie du groupe des nitrosurées. Son mécanisme d'action s'apparenterait à celui des agents alkylants tel le cyclophosphamide. En outre, la propriété qu'il possède d'être lipidosoluble, explique le pouvoir de ce produit à franchir la barrière cérébro-méningée (35) ; cette constatation est basée sur les études expérimentales menées dans le cadre de la leucémie L 1210 de la souris (35).

Il s'agit du seul produit, disponible actuellement selon les auteurs, susceptible d'être utilisé par voie générale dans le traitement des localisations neuro-méningées des leucémies aiguës (9).

Nous citerons ici le résultat des travaux menés par P.V. Iriarte dans une série de malades comprenant six enfants qui présentaient une atteinte leucémique du système nerveux central (35), leucémique aiguë selon ce rapport.

La posologie employée a été de 150 mg/m2 et par jour pendant trois jours en perfusion veineuse ; la thérapeutique antileucémique a été arrêtée pendant le traitement par BCNU ; cinq des malades étaient en rémission, un en rechute.

Les résultats obtenus par ce traitement comportent 3 cas de rémissions en ce qui concerne les manifestations liées à l'atteinte du système nerveux central ; les 3 autres malades n'ont pas réagi de manière favorable. Les malades qui ont connu la rémission présentaient pour la première fois une localisation leucémique neuroméningée au cours d'une forme lymphoblastique, alors que les trois autres en avaient déjà été victimes et traités par méthotrexate et/ou, irradiation du système nerveux.

Certaines manifestations toxiques ont été déclenchées par l'utilisation de cette drogue ; les réactions immédiates et bénignes consistent en nausées, vomissement ou "flush" au niveau de la face ; un effet diurétique a été signalé chez un enfant. Par contre, on a noté une thrombopénie dans tous les cas, qui débutait de 14 à 23 jours après le traitement, mais elle a été régressive ; une diminution des granulocytes et des lymphocytes fut également fréquemment constatée. A deux reprises, les auteurs ont découvert une infiltration pulmonaire interstitielle bilatérale de 2 à 4 mois après le traitement ; dans l'un des 2 cas, l'amélioration s'est faite spontanément en l'espace de 2 à 3 semaines ; l'autre malade a été soumis à un traitement par prednisone (40 mg/m2 par jour) et le nettoyage pulmonaire a été obtenu en 2 semaines. La cause exacte de ces phénomènes n'est pas connue ; les auteurs rappellent avoir déjà observé des infiltrations pulmonaires transitoires chez des enfants ayant reçu d'autres agents chimiothérapiques tels que méthotrexate, 6-mercaptopurine ou cyclophosphamide ; ils envisagent la possibilité d'une action toxique directe de la drogue à ce niveau, ou encore une atteinte pulmonaire de nature virale survenant sur un terrain fragilisé, car "déprimé" au point de vue immunologique, tout en n'excluant pas l'hypothèse d'un effet indirect lié à la chimiothérapie.

Les remarques particulières concernant les effets plus spécifiques et les indications du BCNU seront envisagées ultérieurement.

f) La Methisazone :

Ce produit, ou N-méthylisatin-β-thiosemicarbazone, serait actif, in vitro, contre les virus pox et contre les adéno-virus, comme l'ont montré respectivement Sheffield et Bauer ; les essais pratiqués chez l'homme montrent qu'il exerce une action prophylactique vis à vis de l'infection variolique (Bauer et Coll. 1963) et inhibe les effets de la vaccination (Landsman et Grist, 1964). Davidson et Hayhoe, en 1962, ont constaté dans un cas de leucémie aiguë, une amélioration des constantes hématologiques, alors qu'ils avaient utilisé ce corps après l'avoir vacciné, et ceci malgré la réduction des stéroides et des médicaments cytotoxiques. Ces divers effets que rapporte T.F. Sandeman (75), l'ont amené à envisager la possibilité d'une action inhibitrice de cette substance sur des affections malignes présumées d'origine virale et à essayer de traiter certains malades atteints par celles-ci. La série de malades traités réunissait 7 cas (Hodgkin, lymphosarcome...) dont un de leucémie myéloïde chronique en transformation aiguë ; ce dernier avait déjà été soumis à un traitement antérieur par myléran, 6-mercaptopurine, prednisolone, transfusion et irradiation splénique.

Le médicament fut administré aux malades à raison de 80 mg/Kg et par jour, pendant trois jours ; suivait un intervalle de repos de trois jours, puis la drogue était reprise dans les mêmes conditions ; au total 4 à 6 cures successives ont été exécutées. Dans le cas du leucémique, les auteurs le virent décéder 14 jours après le début du traitement : la cause de la mort serait un diabète d'origine stéroidienne et la transformation leucémique aiguë elle-même aussi. Ils ont pu constater, malgré tout, une amélioration du taux de l'hémoglobine et de la formule blanche. (75).

g) La 2-hydroxystilbamidine :

Cette substance a été utilisée en association avec le méthyl-GAG, comme nous le verrons plus loin, dans le but de réduire les doses de celui-ci tout en le potentialisant. De bons résultats ont été obtenus dans le traitement des leucémies aiguës granulocytaires.

h) La L-asparaginase :

Cette substance est un enzyme extrait du colibacille (85). Elle a été utilisée récemment, à Dallas, par J.M. Hill et ses Coll. chez un garçon de 9 ans atteint de leucémie lymphocytaire aiguë, au stade terminal et résistante aux traitements habituels. L'administration a été faite par injections intraveineuses ; une dose totale de 213.000 I.U. fut atteinte. Dès les premiers jours du traitement, les auteurs constatent une diminution des adénopathies que présentait l'enfant ; au 5ème jour, les cellules leucémiques auraient disparu du sang, des ganglions et de la moelle (85).

A cette occasion, le rapporteur évoque les constatations faites par J. Broome en 1961, à la Cornell University, au sujet de l'incapacité des cellules cancéreuses, ou du moins certaines, à synthétiser l'asparagine, acide aminé indispensable à la vie des cellules. De ce fait, certaines tumeurs empruntent cet acide à l'organisme. La L-asparaginase, en décomposant l'asparagine circulante, en prive donc la tumeur, et cela sans nuire aux cellules normales. La démonstration a été faite in vitro, notamment par Dolowy et Schrek, qui ont pu observer avec cet enzyme la destruction des lymphocytes de huit leucémiques sur quinze.

Il serait malheureusement très difficile d'obtenir des quantités appréciables de cet enzyme à partir des cultures de colibacilles, le sérum de cobaye, autre souce possible en fournirait encore moins (85).

i) L'I.P.A.

L'appellation développée de ce corps est le N6-(delta2-isopentenyl)-adénosine. Les études menées à son sujet au Roswell Park Memorial Institute, récemment, ont permis de montrer qu'il faisait partie intégrante d'un acide nucléique (69). De plus, on a constaté, in vitro, son pouvoir freinateur sur la croissance de certaines cellules leucémiques (69). Ross H. Hall et Coll. ont pu extraire ce produit à partir de l'acide ribonucléique soluble des levures, et de certaines cellules végétales (pois, épinards) ou animales (foie de veau, embryon de poulet).

Alors qu'à faible concentration (1micro-gramme/Millilitre), in vitro, il stimule la multiplication et la différenciation de certaines cellules végétales (tabac), à concentration plus élevée, de 2 à 4 micro-grammes/Millilitre, selon Dr. Grace, il aurait une action inhibitrice sur la croissance de certaines cellules végétales et aussi sur celle de cellules leucémiques humaines myélocytaires, mais non sur les formes lymphoblastiques.

Le mécanisme d'action de cette substance n'est pas encore connu. Elle est actuellement l'objet d'études expérimentales (69).

j) Le D.D.U.G.

Appelé aussi 4,4'-diacétyl-diphényl-urée-bis-guanylhydrazone, ce produit présente une parenté chimique avec le méthyl-glyoxal-bis-guanylhydrazone (69). On aurait constaté, lors des essais expérimentaux qu'il agissait de manière synergique avec les processus de défense immunitaires.

Selon E. Mihich, du Roswell Park Memorial Institute, il présente l'avantage d'être moins toxique que le méthyl-GAG. Pour cet auteur, en outre, il ne serait pas impossible que les drogues anticancéreuses agissent parfois de concert avec les mécanismes de défense immunitaire à l'encontre du cancer (69). Il cite à cet égard l'expérience menée chez des souris DBA/2 Ha inoculées expérimentalement par la leucémie L 1210 : elles meurent en 7 jours ; si on leur administre le DDUG, 40 % des souris inoculées survivent au moins 50 jours. Ce fait, pour Mihich, ne peut être attribué à l'action du seul DDUG, mais aux effets combinés de celui-ci et des défenses immunologiques, dans le cas des souris de cette lignée ; ainsi, l'irradiation préalable à la greffe du tissu tumoral, qui supprime en partie les défenses immunologiques, a pour effet de raccourcir la durée de la survie, l'administration du produit n'étant suivie que d'une survie d'une durée de 18 à 20 jours.

Les souris soumises au traitement par DDUG deviennent résistantes à la retransplantation de la leucémie, toujours d'après Mihich, ce qui lui confère un pouvoir immunologique. De même , les cellules spléniques de ces souris apparaissent capables de retransmettre cette "résistance" si elles sont inoculées à d'autres souris; en résumé, Mihich suppose la possibilité d'éradication de la leucémie grâce à ce corps, de manière sélective dans cette race de souris. Les mécanismes de défenses immunologiques de l'animal, habituellement ébranlés par le processus leucémique, seraient ainsi renforcés et plus efficaces (69).

B.- HORMONOTHERAPIE

Le traitement par les hormones corticoïdes est en usage déjà depuis de nombreuses années ; c'est en effet, au cours des années 1940-1950 qu'a été découvert le pouvoir d'entraîner des rémissions par l'A.C.T.H. et les corticostéroïdes (23). Le rôle lympholytique de la cortisone a été montré par Dougherty ; en fait, elle agit surtout au niveau des lymphoblastes en déterminant la lyse de ces cellules ainsi qu'une inhibition de leurs mitoses (30).

Il existe actuellement de nombreux corticoïdes ; ils diffèrent par leur tolérance essentiellement, plus que par leur efficacité ; on leur attribue un double mode d'action : (17)

1/ Une action antileucosique spécifique, dont le mécanisme exact, en fait n'est pas connu ; on invoque une action cytolytique et antimitotique qui nécessite d'ailleurs pour se manifester des doses assez élevées, de l'ordre de 3 mg par kilogramme de poids au moins.

2/ C'est un traitement adjuvant, d'autre part, quand il est associé à la chimiothérapie ; il rendrait le malade plus tolérant aux différentes drogues employées.

En pratique, le corps le plus souvent utilisé par les auteurs est la delta-1-cortisone, (ou Prednisone) ; elle est administrée par voie orale. La cortisone, l'hydrocortisone, L'ACTH, ne sont plus utilisées dans le cadre des leucémies aiguës. Dans certains cas d'intolérance à la prednisone, il est possible d'avoir recours à d'autres dérivés de la cortisone, la posologie étant évidemment rectifiée ; on peut citer la prednisolone, la médrocortisone, la triamcinolone, la dexaméthasone, la paraméthasone, substances dont les équivalences posologiques sont suffisamment connues pour que nous jugions inutile de les rappeler ici (30).

La dose optimale, pour la prednisone, qui correspond à une bonne tolérance et à une fréquence maximale de rémissions dans le minimum de temps (de une semaine à trois mois), est de : (48)

- 2,5 mg/Kg chez l'adulte,
- 5 mg/Kg chez l'enfant.

Ce traitement en général est poursuivi pendant plusieurs semaines d'où les risques liés à l'hypercorticisme, nécessitant, comme on le sait un régime désodé, riche en potassium, des médications anabolisantes. Nous citerons, pour mémoire, d'abord les indidents rencontrés ; certains sont presque constants : l'obésité tronculaire, de type Cushing, l'ostéoporose et une amyotrophie modérée, une excitation psychique légère ; par contre, certains accidents peuvent se voir : des psychoses graves, des ulcères gastriques, qui commandent l'arrêt du traitement ; un diabète, une hypertension artérielle, une ostéoporose importante accompagnée d'algies intenses : dans ces cas une diminution des doses ou l'usage d'un autre dérivé est recommandé. Enfin des infections à pyogènes, une tuberculose nécessiteront une antibiothérapie associée appropriée.

L'enfant tolère mieux la corticothérapie que l'adulte, chez lequel les accidents que l'on vient de citer, s'observent plus souvent. Celle-ci possède, en outre, une action anti-inflammatoire intéressante, et se montre capable de faire régresser les douleurs osseuses d'origine leucosique (30).

L'intérêt de la prednisone se trouve actuellement accru par son usage au sein de diverses associations ; ainsi, Pr. Jean Bernard a pu induire des rémissions chez 74 % d'enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique par la prednisone seule, alors que son association à la vincristine lui a permis d'obtenir 94 % de rémissions (5). D'autres méthodes, utilisées par d'autres auteurs sont également actuellement en vogue ; nous les envisagerons plus loin.

Il nous reste à envisager le cas d'un corps stéroide synthétique, la Fluorometholone (NSC-33001), dérivé complexe de la progestérone ; il a été étudié par le "Chidren's Cancer Study Group A" pour la première fois en 1963 (32) : 34 enfants leucémiques, en rechute, déjà soumis auparavant à la prednisone, la 6-mercaptopurine, le méthotrexate, ont reçu cette substance à la dose de 1 à 4 mg/Kg et par jour ; sept rémissions complètes ont été obtenues dans cette série, et treize rémissions partielles ; pour les auteurs les effets optima sont observés avec une posologie de 2 mg par kilo et par jour, pendant une période d'induction de 4 à 5 semaines.

La structure chimique du NSC-33001 est voisine de celle

de l'hydrocortisone et de la prednisone, mais elle possède notamment un atome de fluor dans sa molécule (32). Expérimentalement, son pouvoir antitumoral a été confirmé et est analogue à celui de la prednisone (en particulier dans le cas de la leucémie L 1210), dont il possède aussi le caractère d'activité anti-inflammatoire.

Les résultats concernant le rapport que nous citons ici, ont été obtenus à partir de 86 malades, tous des enfants de moins de 15 ans d'âge ; 84 furent traités, dont 75 correctement selon les auteurs ; il y avait des formes lymphoblastiques ou indifférenciées en majorité, quelques formes granulocytaires et deux leucémies aiguës "monocytaires". La posologie utilisée fut de 2 mg/Kg/jour. La période considérée comme nécessaire pour induire la rémission était de 28 jours, au vu des résultats déjà cités précédemment où 17 des 20 rémissions obtenues, ont été effectives après 4 semaines. Le classement des malades obéit à certains critères abondamment détaillés par les auteurs dans leur rapport (32). Ils ont dénombré 56 % de rémissions complètes, 24 % de "bonnes rémissions partielles", 6 % de rémissions partielles assez bonnes et 9 % de rémissions à minima ; il y eut 2 échecs.

Une rémission médullaire complète est observée dans 63 % des cas. En ce qui concerne les rémissions, complètes et partielles, la réponse optima a été notée après une durée médiane de 32,7 jours. La durée de la rémission, sans traitement d'entretien, a été estimée chez 49 malades ayant obtenu une rémission complète : la durée moyenne fut de 51,6 jours.

Les réponses les plus favorables ont été relevées dans les leucémies aiguës indifférenciées et lymphoblastiques (rappelons qu'il s'agissait de leucémies aiguës n'ayant fait l'objet d'aucun traitement dans les antécédents).

La fluorométholone a entraîné des effets accessoires et des complications ; ainsi une prise de poids, le syndrome de Cushing, des phénomènes d'irritabilité, sont relatés ; sans oublier l'hypertension artérielle (supérieure à 130/90, selon les chiffres cités) qui est survenue chez 7 enfants entre le premier et le quarante-deuxième jour du traitement d'induction de la rémission. Un malade fut victime d'un envahissement leucémique du système nerveux central, constaté au 14ème jour : des injections de méthotrexate intrarachidien furent pratiquées. Dans un autre cas, il y eut une atteinte rénale sévère : cependant ce malade aurait quand même bénéficié d'une bonne rémission partielle grâce au traitement. Des infections sévères (à streptocoque-beta-hémolytique, à pseudomonas) dans 4 cas, dont 2 avec issue fatale, ainsi qu'une hémorragie gastro-intestinale également mortelle, ont été signalés.

Afin de situer la place de cette substance dans le traitement des leucémies, les auteurs ont comparé les résultats obtenus dans cette série avec ceux qui avaient été observés dans une de leurs séries antérieures comprenant 391 malades soumis à la prednisone. Les critères retenus pour la classification sont identiques dans les 2 cas. Ils ont pu constater que la rémission médullaire complète survient dans 63 % des cas dans ces 2 séries ; le temps moyen nécessaire pour obtenir la rémission complète est de 32,8 jours avec la fluorométholone et 28 jours avec la prednisone. La durée moyenne de la rémission complète, en l'absence de traitement d'entretien, est de 51,6 et 56,5 jours, respectivement ; en additionnant les rémissions complètes et les bonnes rémissions partielles, les auteurs arrivent à un chiffre de 74 % de rémissions pour la prednisone et de 80 % avec la fluorométholone.

Leur conclusion est que cette substance constitue un moyen efficace pour induire des rémissions dans les leucémies aiguës chez les enfants (32).

C.- LA RADIOTHERAPIE

La radiothérapie ne constitue pas une méthode majeure de traitement des leucémies aiguës ; et ceci, en dépit de la radiosensibilité de la plupart des cellules-souches hématopoïétiques admise par les auteurs (49). Les radiations ionisantes agiraient de façon presque analogue à la chimiothérapie antimitotique (30).

La radiothérapie conventionnelle est parfois mise à profit dans le traitement des formes "localisées" de la maladie, par exemple pour réduire une tumeur lymphoblastique médiastinale, testiculaire ou autre (49), pour lutter contre les manifestations liées à l'envahissement du système nerveux central (49,70) ; des doses de 1.000 à 2.000 rads seraient alors efficaces (49).

Certains auteurs, comme Andrews (cité par Mathé, 49) ont pu obtenir des rémissions par des irradiations totales à dose sublétale de l'ordre de 200 à 400 rads ; ce procédé a été suivi d'une greffe de moelle osseuse isogénique dans le travail d'Atkinson et coll. 1959, Thomas et coll. 1959, ou autologue prélevée durant la rémission selon Mc Govern et coll. 1959 (30,49). Le Pr. Mathé et coll. utilisent l'irradiation totale à dose létale dans la préparation d'une greffe de moelle osseuse allogénique, comme nous le verrons plus loin. Cet auteur a recours également à la radiothérapie dans le cadre d'une méthode de traitement particulière, dite itérative. En effet, après obtention d'une rémission par la prednisone, le

malade est soumis à une irradiation du système nerveux central à la dose de 1.000 rads étalée sur 7 jours, période à laquelle succède une autre où sont administrés consécutivement huit composés chimiothérapiques. Le principe de cette méthode repose sur la possibilité de persistance de cellules pathologiques après les rémissions même complètes et d'essayer d'obtenir leur éradication complète en appliquant une traitement aussi intensif pendant les rémissions que lors des phases évolutives (60) ; nous reviendrons sur ce sujet.

En se basant sur les constatations expérimentales selon lesquelles le thymus jouerait un certain rôle dans la lymphopoïèse et que son ablation pouvait prévenir l'apparition de leucémies chez certaines races de souris, V.J. Fish et coll. (25) ont procédé à une irradiation thymique et splénique chez 4 malades atteints de leucémie aiguë lymphoblastique. Ceux-ci, des enfants ou des adolescents, reçurent une dose de 3.000 rads sur le thymus et de 1.000 rads sur la rate en l'espace de 2 semaines ; le traitement médicamenteux a été suspendu à cette occasion. Selon les auteurs eux-mêmes, les résultats ne permettent pas de conclure à un bénéfice nouveau apporté par cette méthode quand elle est comparée aux méthodes habituelles de traitement ; un seul cas a obtenu une rémission qui a duré 8 mois, deux autres ayant rechuté après 2 et 3 mois.

D.- IMMUNOTHERAPIE

Le titre d'un des derniers articles du Pr. Mathé, concernant l'immunothérapie des leucémies s'intitule ainsi : "Approches immunologiques du traitement des leucémies. Premiers résultats chez l'Homme". La qualité même des termes usités peut permettre de situer, dans une certaine mesure, la place de cette méthode de traitement de l'affection qui nous préoccupe, dans le cadre si vaste des moyens dont nous disposons à ce jour.

"Nous appelons Immunothérapie active la stimulation ou le déclenchement des propres défenses immunitaires du sujet porteur de la tumeur ou candidat au cancer, Immunothérapie passive l'administration de facteurs immunologiques humoraux, donc de sérum ou d'immunoglobulines, Immunothérapie adoptive l'administration de cellules immuno-compétentes. "Telle est la définition que nous donne cet auteur de ce procédé (58).

L'intérêt porté à l'immunothérapie repose sur certaines constatations expérimentales, dont celle de Mathé qui a montré que les cellules cancéreuses sont antigéniques à l'égard de l'hôte ; ce fait d'ailleurs, n'a pu être prouvé chez l'homme encore (57).

Dans le cadre plus particulier des leucémies aiguës, l'immunothérapie "active" et "passive" n'ont fait, jusqu'à présent, que l'objet de recherches peu nombreuses ; les essais concernent surtout l'immunothérapie adoptive (49,57).

Nous parlerons tout d'abord des premiers résultats obtenus par immunothérapie active par le Pr.Mathé et coll. (58). Celle-ci est, ou non spécifique.

a) Non spécifique. Elle consiste, selon Mathé, en une stimulation des défenses immunitaires, en l'occurence ici, c'est la vaccination par B.C.G. ; celui-ci est appliqué tous les 4 jours en scarifications, 20 au total, de 5 cm chacune, et sur lesquelles sont placés 2 ml d'une suspension contenant 75 mg de bacilles vivants.

b) Spécifique. Elle est basée sur l'hypothèse d'une origine virale des leucémies humaines, et sur celle qu'un même virus cancérigène induit un même néo-antigène quelque soit le terrain génétique de l'hôte qui le porte (58). D'où la tentative de vaccination des leucémiques par un pool de cellules leucémiques faite par Mathé et coll. (58). Ils ont pratiqué, à cet effet, une série d'injections hebdomadaires de $4x10^6$ cellules leucémiques, obtenues à partir d'un pool de donneurs présentant une leucémie aiguë de même type cytologique que les receveurs, les prélèvements étant effectués pendant les phases évolutives. Les dix premières injections ont été faites avec des cellules traitées au formol, pour, dit Mathé, inactiver un éventuel virus ; les injections suivantes ont été faites avec des cellules irradiées à 4.000 rads in vitro.

Ces essais d'immunothérapie active ont été pratiqués uniquement chez des malades en rémission ; il s'agissait de 6 cas de leucémies aiguës lymphoblastiques, faisant partie d'une série de 22 malades qui avaient été soumis à la méthode des traitements itératifs, (selon Mathé (60) et que nous envisagerons plus loin). Ils n'avaient pas présenté de rechute à l'issue de la période de traitement par chimiothérapie ; par tirage au sort, on les répartit en 3 groupes : les 2 premiers malades ne reçurent aucune thérapeutique ; dans le second groupe, ils furent vaccinés par BCG, et ceux du troisième, par des cellules leucémiques. Les malades du premier groupe rechutèrent après 2 et 3 mois, respectivement ; ceux qui reçurent le BCG étaient en rémission au moment de la rédaction du rapport, c'est-à-dire, après plus de 21 et 15 mois ; les 2 derniers enfin, sont encore en rémission après plus de 13 et 7 mois. Etant donné le nombre très faible de malades qui ont franchi la phase chimiothérapique et qui ont pu être soumis à cet essai, les auteurs estiment que ces résultats n'apportent pas de preuve définitive de

la valeur de l'immunothérapie active pratiquée dans ces conditions de la rémission ; mais l'intérêt de cette méthode est "fortement suggéré". Ils poursuivent actuellement une étude semblable, où la phase immunologique est identique, mais où la chimiothérapie est pratiquée en fonction de nouvelles acquisitions (58).

L'immunothérapie passive, dans ce même rapport, ne concerne pas les leucémies aiguës, mais seulement la leucémie lymphocytaire chronique, aussi nous attacherons-nous dès maintenant à l'étude de l'immunothérapie adoptive (57).

Celle-ci s'appuie sur de nombreuses expérimentations, menées en particulier par Mathé et Bernard, sur des souris porteuses de leucémie greffée ou spontanée ou encore virale et qui ont montré :

1/ L'effet antileucémique de la réaction d'un greffon hématopoïétique allogénique (B) contre les cellules leucémiques (a), portées par un receveur (A)" (Mathé et Bernard 1959). (Dans le cas des greffes allogéniques, ou homologues, legreffon et l'hôte sont différents génétiquement : ils sont de même espèce mais de lignées différentes ; cf Mathé, 54).

2/"L'effet antileucémique de la réaction d'un greffon hématopoïétique (A) immunisé contre un virus leucémigène (&) contre les cellules (a) de la leucémie induite chez (A) par ce virus (&) ; (Mathé, Amiel et Friend, 1962).

3/ "L'effet antiviral d'un greffon hématopoïétique (B) contre ce virus leucémigène (&)", (Mathé et Amiel, 1964).

Cependant, un effet immunothérapique est toujours difficile à obtenir du fait de la réaction du greffon contre l'hôte qui survient lorsque la greffe est allogénique ; en effet, le greffon contient des cellules immunologiquement compétentes qui s'immunisent contre les antigènes du receveur (54). Cette réaction du greffon contre l'hôte est le point de départ de ce que les auteurs ont coutume de nommer le "Syndrome secondaire", le quel se caractérise essentiellement par un état d'aplasie lymphoide terminale compliquée d'infections multiples et souvent mortelles (54).

L'emploi de certains antimitotiques permet de limiter cette réaction (Mathé, Amiel et Niemetz, 1962) et leur effet antileucémique propre vient s'ajouter à celui de l'immunothérapie. Enfin, pour que l'effet antileucémique d'une réaction du greffon contre les cellules leucémiques soit marqué, il faut que le nombre de celles-ci soit réduit (Mathé et Bernard, 1958, 1959 ; Mathé,

Amiel et Bernard, 1960) ; s'il est élevé, cet effet est inapparent; en outre la mortalité par réaction du greffon contre l'hôte semble aggravée. Les essais d'immunothérapie adoptive des leucémies que mènent le Pr. Mathé et ses collaborateurs depuis quelques années, sont basés sur les expériences pratiquées chez la souris et se font dans 2 directions :

1/ les greffes de moelle osseuse allogénique après irradiation chez des leucémiques ;
2/ les transfusions de globules blancs chez des leucémiques, (57).

1.- Les greffes de moelle osseuse allogénique après irradiation totale.

Le principe sur lequel repose ce traitement est exposé ainsi par G. Mathé (51,53,57) : "Soit un sujet leucémique (A), porteur de cellules leucémiques (a) ; le sujet est irradié in toto à la dose maximale tolérée ; cette dose réduit considérablement le nombre de cellules leucémiques (a) ; mais nous savons, par nos essais d'irradiation totale, suivie de greffe de moelle osseuse isogénique (prélevée sur le patient lui-même pendant la phase de rémission), qu'elle ne peut éradiquer l'affection (Mathé, Amiel et Schwarzenberg, 1965). Cette irradiation permet de conditionner le sujet pour une greffe de moelle osseuse allogénique d'un donneur (B). Les cellules immunologiquement compétentes du greffon (B) réagissent contre les éléments antigéniques à leur égard qu'ils rencontrent, en particulier des cellules malignes (a), réalisant ainsi une immunothérapie adoptive antileucémique. S'il existe un agent viral leucémogène (α) les cellules immunologiquement compétentes de (B) peuvent également réagir contre lui. Cette immunothérapie adoptive s'exerce après l'irradiation totale à dose létale et sur un nombre de cellules réduit au maximum si l'essai porte sur un sujet en rémission ; il n'est pas impossible que cette réaction immunitaire puisse éradiquer toutes les cellules leucémiques ; il n'est donc pas déraisonnable d'espérer le contrôle, voire durable et même définitif, de la leucémie, même s'il existe chez l'homme, comme pour certaines leucémies de la souris, un agent viral leucémogène, celui-ci pouvant avoir une spécificité suffisante pour ne pas pouvoir induire une leucémie B, chez cesujet devenu (B) quant à ses tissus hématopoiétiques dans le cas de greffe totale."

La préparation à la greffe est représentée, dans les travaux de Mathé et coll. (58), par une irradiation totale de 800 rads, à raison de 2 séances de 400 rads, à 24 heures d'intervalle ; pendant les 4 jours précédant l'irradiation, les malades ont reçu un traitement par l'azathiopurine à la dose de 200 mg/m2 et par jour. La moelle osseuse est injectée le lendemain de la dernière séance

d'irradiation ; de la prednisone est administrée en même temps (400 mg/m2 en une seule injection).

Les résultats de cette méthode concernent 24 essais (57, 58) sur lesquels la prise de la greffe a été observée 17 fois. Mais les auteurs disent n'avoir pu analyser l'effet antileucémique que dans 4 observations, dont les malades ont survécu au syndrome secondaire : celui-ci fut tardif et modéré chez deux d'entre eux, précoce et sévère chez le troisième, précoce et de courte durée chez le quatrième. Le premier malade, dont la leucémie évoluait depuis 20 mois, eut après la greffe, une survie de 12 mois, dont 9 mois de rémission complète ; le second, dont la leucémie évoluait depuis 13 mois, eut une survie de 9 mois, dont 5 mois de rémission complète ; le troisième, qui avait obtenu une rémission complète, survécut encore 20 mois après la greffe ; il est décédé alors qu'il était encore en rémission, d'une encéphalite zostérienne ; les auteurs n'auraient pas retrouvé de signe de leucémie à l'autopsie. Enfin le quatrième malade, dont la leucémie évoluait depuis 9 mois, n'avait pas obtenu de rémission complète à l'aide des traitements chimiothérapiques utilisés : il a obtenu une rémission complète de 6 mois, mais est mort 12 mois après la greffe.

Les auteurs soulignent la possibilité théorique d'accroître l'effet antileucémique en s'adressant à des malades en période de rémission, l'effet éradicateur de l'irradiation totale s'effectuant à des doses d'autant moindres que le sujet est porteur d'un nombre plus réduit de cellules leucémiques (Tran Ba Loc, Mathé et Bernard, 1960) ; de plus, les effets de l'immunothérapie ne se manifestent que si le nombre des éléments cancéreux est faible. Ils constatent pourtant que ces essais ne peuvent porter que sur des malades résistants à tous les produits chimiothérapiques, en période avancée de la maladie et dans des instituts spécialisés (57,58).

Le problème fondamental consiste à prévenir l'apparition du syndrome secondaire ; Mathé et coll. ont constaté expérimentalement, que le syndrome secondaire pouvait être prévenu par l'incubation des cellules pendant 2 heures à 37° C ; ce qui supprime leur réactivité immunologique sans atteindre les cellules souches myéloïdes ; en fait diminuer celle-ci revient à altérer le pouvoir antileucémique de la moelle osseuse, d'où l'inconvénient de ce procédé si ces cellules sont utilisées pour pratiquer une greffe en vue de traiter les leucémies par immunothérapie adoptive.

Il convient plutôt, selon ces auteurs, de laisser se déclencher la réaction du greffon contre l'hôte et de la contrôler : par exemple, par la sélection du meilleur donneur dans un lot de donneurs en utilisant certains tests appropriés et spécialisés (54) et aussi par l'emploi systématique après la transfusion de moelle

osseuse de cyclophosphamide ou d'améthoptérine, comme le suggère l'expérimentation chez la souris (Mathé et coll., 1962), (54). Les manifestations physiopathologiques sont rangées en 2 groupes :

1/ les premières qui correspondent à la réaction des cellules immunologiquement compétentes du greffon contre l'hôte, (hépatite,érythrodermie) seraient peu menaçantes pour la vie du malade ; ainsi, l'hépatite, déterminée par une infiltration du foie, chez un malade, ne s'est pas accompagnée de cirrhose ou de signes de décompensation hépatique.

2/ "Les conséquences de l'insuffisance immunitaire à l'égard des autres antigènes semblent au contraire beaucoup plus menaçantes", disent-ils, en l'expliquant par une perte de "la mémoire immunitaire" comme cela a été constaté chez la souris (Mathé et coll., 1961). Ce fait explique la grande fréquence des infections lors du syndrome secondaire ; par ailleurs, les infections virales se caractérisent ici par leur particulière gravité (4 cas, tous mortels) de même que celles dues à "Candida Albicans" (57).

En conclusion, pour Mathé, "la véritable pierre d'achoppement à l'application de la greffe de moelle osseuse au traitement des leucémies réside dans le syndrome secondaire" (57).

2.- Les transfusions de globules blancs.

Après transfusion de globules blancs dans un but symptômatique, tel que le traitement d'une agranulocytose, ont été observées des manifestations cliniquement et histologiquement semblables à celles du syndrome secondaire (Schwarzenberg et coll., 1965 et 1966). Ce fait a suggéré à Mathé et ses collaborateurs (57, 58 et 77), l'hypothèse que la réaction du greffon contre l'hôte pouvait se produire même chez des receveurs non irradiés, avec comme conséquence, une tentative pour obtenir un effet antileucémique ; d'où le traitement de malades atteints de leucémies aiguës par des transfusions de globules blancs, lorsqu'ils étaient devenus résistants à toutes les thérapeutiques actuellement disponibles. Les leucocytes transfusés sont obtenus à partir de malades atteints de leucémie myéloide chronique (étant donné que les manifestations de la réaction du greffon contre l'hôte sont liées à l'abondance des cellules injectées).

L'essai a porté sur 21 malades atteints de leucémies aiguës de différents types (lymphoblastiques en majorité, monoblastiques et histiocyto-monocytaires), déjà traités par corticothérapie et chimiothérapie et résistants à ces médicaments, ou dans un état tel qu'ils ne pouvaient plus les recevoir.

Dix rémissions, dont 7 complètes, ont été obtenues. L'induction de la rémission est liée à l'apparition d'un syndrome secondaire, analogue en tous points à celui que les auteurs ont observé lors des greffes de moelle osseuse allogénique : "Cette corrélation entre les deux manifestations s'inscrit nettement en faveur du mécanisme d'action supposé dans l'hypothèse du travail : la réaction des cellules immunologiquement compétentes que comptent ces transfusions de globules blancs, contre les cellules leucémiques" (Mathé, 57). Cependant la durée des rémissions est brève lorsque les malades ne sont pas soumis à un traitement d'entretien: la plupart durent de quelques jours à quelques semaines. Pour terminer, les auteurs rappellent ce fait que la fréquence des rémissions est plus faible chez les malades qui ont reçu des leucocytes conservés à -70° C, ou incubés à 37° C pendant 2 heures, (ils notent en même temps moins souvent l'apparition du syndrome secondaire), ce qui a pour résultat de réduire la capacité de réactivité des cellules immunologiquement compétentes (Schwarzenberg et coll., 1965 ; Mathé et coll., 1964). Enfin, cette fréquence est d'autant plus grande que le nombre de globules blancs injectés est plus élevé (57).

Voici les conclusions que tirent ces auteurs au terme de l'étude de l'immunothérapie adoptive : "L'immunothérapie adoptive se présente donc comme une méthode délicate et qui ne peut s'appuyer que sur de solides bases expérimentales. Mais les seules données cliniques actuellement disponibles sont, dès maintenant, riches d'enseignement. Les quelques variantes de cette méthode qui ont fait l'objet d'essais chez l'Homme ne résument d'ailleurs pas toutes les possibilités de cette nouvelle discipline thérapeutique, dont les perspectives semblent, à la lumière des données expérimentales actuellement disponibles, très étendues." (58)

- CHAPITRE III -

LES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Ces thérapeutiques ont pour but d'agir sur diverses complications fréquemment rencontrées au cours de l'évolution des leucémies aiguës, anémie, infections, hémorragies, néphropathie liée à la surcharge en acide urique par exemple ; elles ont, en outre un rôle adjuvant à l'égard des médications spécifiques.

A.- L'ANEMIE

Elle est rencontrée d'emblée dans 85 % des cas ; si dans 30 % des cas elle a un caractère sévère dans l'immédiat, la plupart du temps, elle n'affecte pas le pronostic de façon péjorative (73). La reconstitution du capital globulaire sanguin de ces malades est néanmoins un aspect important du traitement qui nécessite des transfusions. On se guide d'après le chiffre de l'hémoglobine qui doit être ramené à une valeur de 9 à 10 mg pour 100 ml (30,83). Cette thérapeutique présente évidemment des inconvénients bien connus, tels le risque d'hépatite par inoculation, le développement d'anticorps antileucocytaires (à cet égard, le Pr. Mathé recommande d'éviter autant que possible les transfusions de sang ou de globules blancs d'ailleurs, s'il n'existe pas d'indication rigoureuse, car celles-ci immunisent le sujet contre d'éventuelles greffes ultérieures et luiretirent la possibilité de bénéficier d'une greffe de moelle osseuse (48).) ; l'iso-immunisation aux antigènes plaquettaires est également une éventualité à envisager de même que l'apparition d'anticorps antiérythrocytaires immuns susceptibles de déclencher des hémolyses aiguës redoutables (30,73).

Autant que faire se peut, c'est au sang frais que l'on a recours ; celui-ci, en outre, apporte en même temps les plaquettes qui font défaut souvent à ces malades ; de la même façon, et en cas d'impossibilité d'obtenir du sang frais, l'utilisation des culots globulaires aura la préférence aux transfusions de sang total, ceci dans le but de restreindre l'apport liquidien et sa conséquence logique, la surcharge cardio-vasculaire, lorsque la fréquence des transfusions est élevée (73).

B.- LES HEMORRAGIES

Elles sont fréquemment observées dès le début de la maladie (65 % des cas, 73) et sont attribuées le plus souvent à la thrombopénie (28). Leur incidence sur le pronostic présente un caractère péjoratif : la gravité de la maladie, son évolution en sont fonction puisque dans 52 % des cas elles seraient à l'origine immédiate de la mort (73).

Le mécanisme des hémorragies réside donc le plus souvent dans le déficit plaquettaire, mais on fait également intervenir la leucoblastose, les anomalies de la coagulation (déficit du complexe prothrombique), la fibrinolyse et les processus de défibrination qui seraient liés à une microcoagulation intravasculaire (73). Dans chacune de ces éventualités, par conséquent, il convient d'opposer une thérapeutique appropriée guidée par l'examen complet de la crase sanguine.

La thrombopénie est donc justiciable de l'apport de plaquettes fraîchement recueillies, notamment et surtout en cas d'accidents hémorragiques graves et dans l'éventualité d'une intervention chirurgicale (28,30,73). Les corticoïdes sont aussi employés afin d'obtenir une augmentation de la résistance capillaire et limiter ainsi la tendance hémorragique.

Le déficit des facteurs plasmatiques de la coagulation est corrigé par l'apport de ceux-ci ; l'acide epsilon-amino-caproique vise à lutter contre la fibrinolyse. L'exsanguino-transfusion est parfois utilisée dans les hémorragies gravissimes : elle permet un arrêt très rapide de celles-ci, mais soneffet est passager.

C.- LES INFECTIONS

Les infections sont extrêmement fréquentes au cours des leucémies aiguës et entraînent très souvent la mort (28,73). Elles surviennent en effet sur un terrain particulièrement vulnérable du fait d'un déficit en granulocytes, de la baisse de l'immunité humorale et cellulaire liée à l'atteinte des organes lymphoides, et à la thérapeutique corticoïde et chimiothérapique. On en attribue la responsabilité à des germes habituellement saprophytes qui deviennent pathogènes, sans omettre bien sûr ceux qui le sont d'ordinaire (28,73).

Les mesures thérapeutiques sont d'abord d'ordre prophylactique :

- éviter les contaminations exogènes par isolement strict

lors des poussées évolutives et en chambres stériles en cas d'aplasie.

- éviter les injections intramusculaires pouvant être à l'origine d'hématomes qui évoluent vers la formation d'abcès.
- éliminer si possible les causes d'infections "endogènes", en entretenant une hygiène rigoureuse des muqueuses, en particulier celle de la cavité bucco-pharyngée ; traiter les lésions dentaires ; soumettre les malades à des bains quotidiens à visée antistaphylococcique (30,83).

Le traitement curatif des infections nécessite un diagnostic aussi rapide que possible de celles-ci avec leur complément indispensable que constitue l'antibiogramme ; en effet, le siège des infections, comme l'a montré Mathé, est ubiquitaire et les micro-organismes responsables le plus souvent retrouvés sont les staphylocoques et certains bacilles Gram négatifs (colibacilles, Pseudomonas, Klebsellia, Proteus par exemple). Dès que les résultats de l'antibiogramme sont connus, les antibiotiques les plus actifs sont administrés à doses suffisamment élevées et réparties de façon adéquate sur 24 heures ; une antibiothérapie à large spectre est employée lorsque la détermination du germe responsable s'avère assez longue : elle pourra être modifiée lors de la connaissance des résultats du laboratoire (30,73). Cependant, certains considèrent que, si les antibiotiques habituellement efficaces contre les bacilles Gram négatifs le sont chez les sujets possédant des leucocytes normaux quantitativement et qualitativement, ils le sont beaucoup moins par contre chez les leucémiques ; ils invoquent l'existence de la leucopénie et la durée d'administration insuffisante de ces médicaments, ce qui a pour résultat un contrôle temporaire de l'infection, puisque l'infection récurrente dûe au même organisme est la règle plutôt que l'exception chez les leucémiques (28).

Le fait que l'antibiothérapie peut s'avérer insuffisante est d'ailleurs reconnue (73) ; aussi des traitements complémentaires sont envisagés : telle la transfusion de globules blancs obtenus à partir de donneurs atteints de leucémie myéloide chronique, qui doit être faite dans un Centre Spécialisé, ou plus simplement l'administration de gamma-globulines plasmatiques (5ml par injection et deux injections par jour).

La constatation d'une infection tuberculeuse est également signalée par les auteurs (30). Dans les cas où la leucémie se déclare au cours d'une évolution tuberculeuse (primo-infection récente) ils recommandent formellement l'utilisation des tuberculostatiques et ceci à plus forte raison si les malades sont soumis à un traitement comportant des corticoïdes. Lorsque des antécédents plus ou moins lointains de tuberculose sont effectifs, le problème le plus délicat consiste à déterminer dans quelle mesure les lésions pul-

monaires constatées peuvent être considérées comme éteintes ou non ; ces auteurs rappellent, en effet, que des cas de tuberculose aiguë étaient survenus au commencement de l'ère de la corticothérapie et qu'il est encore possible de voir se déclarer des phénomènes du type de la granulie aiguë généralisée ou encore de celui de la "tuberculose aiguë nécrotique". De peur de voir se produire de telles complications, ils pensent que la prescription d'un traitement antituberculeux se justifie en cas de découverte d'une tuberculose, ancienne également, qui pourrait ne pas avoir l'air d'être parfaitement stabilisée (30).

La gravité de certaines infections virales survenant chez les malades atteints de leucémie aiguë est reconnue par tous ; elles prennent chez eux volontiers l'allure de formes malignes avec évolution fatale : ainsi les varicelles de type hémorragique mortelles, diverses fièvres éruptives ; par ailleurs les vaccinations, variolique en particulier, sont proscrites chez ces malades (30). Il faut citer également la gravité de certaines localisations de l'herpès, oculaires notamment. Des cas de maladie à inclusions cytomégaliques avec issue fatale ont été décrits (30). C'est à la diminution de la capacité des défenses immunitaires que Mathé attribue la gravité des infections virales qui ont été observées lors des essais d'immunothérapie adoptive qu'il a pratiqués (57).

En ce qui concerne les surinfections mycosiques, leur fréquence est d'autant plus grande qu'elle est accrue par l'usage des corticoïdes et des antibiotiques actifs sur la flore intestinale (30).

- Le Candida Albicans est fréquemment mis en cause ; il touche le plus souvent la sphère digestive, alors que les localisations respiratoires sont plus rares ; les localisations génitales dans le sexe féminin se rencontrent volontiers. Le traitement par la nystatine est bien connu et c'est en cas d'échec par celui-ci et dans les formes généralisées que l'on préconise l'emploi de l'amphotéricine B : ce médicament, très actif vis à vis du Candida, est connu pour sa toxicité ; son utilisation est par conséquent moins fréquente : elle se fait sous forme de perfusion intraveineuse lente à doses progressives (0,25 mg à 1 mg/Kg, en ne dépassant pas 1 g par cure), (30).

- Les autres mycoses, aspergillose, mucormycose, cryptococcose sont beaucoup plus rares ; l'emploi de l'amphotéricine B est conseillé (30).

D.- L'ATTEINTE RENALE

Elle est liée à la surcharge en acide urique : le taux de celui-ci est particulièrement augmenté chez les malades atteints de leucémie aiguë en évolution (28), tant dans le sérum que dans les urines. La chimiothérapie antileucémique contribue à son tour à l'aggravation de ce phénomène ; il en résulte une véritable surcharge rénale par cette substance, avec précipitation tubulaire puis souffrance rénale de nature obstructive (28). Pour pallier à cet inconvénient, les auteurs conseillent de faire en sorte que le débit urinaire soit élevé et d'amener les urines à un pH neutre ou alcalin, par l'administration de bicarbonate. En outre, l'allopurinol, qui inhibe la xanthine-oxydase prévient la transformation de l'hypoxanthine en acide urique, ce qui contribue à réduire la quantitéde celui-ci (28).

- CHAPITRE IV -

INDICATIONS ET RESULTATS DU TRAITEMENT SELON LES DIFFERENTES FORMES DE LEUCEMIES AIGUES

Les modalitésde la thérapeutique sont définies en fonction de plusieurs facteurs (73) : nature et gravité des symptômes observés, âge du malade et terrain de celui-ci, phase évolutive de la maladie, et surtout type cytologique de celle-ci. Rappelons que les lymphoblastes sont rangés, avec l'aide de la cytochimie, parmi les cellules "peroxydase-négatif" et PAS-positif, alors que les cellules granuleuses, tels les myéloblastes, ont comme particularité d'être "peroxydase-positif" et "PAS-négatif". Les traitements symptomatiques ont déjà été analysés, aussi nous envisagerons immédiatement et principalement les indications du traitement, qui, à l'heure actuelle, sont étroitement liées au type cytologique de l'affection, mais aussi à la phase évolutive de celle-ci au moment du traitement ; ainsi les auteurs distinguent schématiquement trois périodes successives qui correspondent respectivement au traitement d'attaque ou d'induction de la rémission, puis d'entretien et enfin à celui des rechutes inévitables.

I.- LEUCEMIES LYMPHOBLASTIQUES AIGUES

A/ Induction de la Rémission

C'est dans ce type de leucémie que les indication thérapeutiques bénéficient des connaissances les plus approfondies. Les méthodes, cependant diffèrent selon les auteurs. Le but du traitement est d'obtenir une rémission complète ; celle-ci, pour répondre à cette définition, doit porter à la fois sur les secteurs cliniques, sanguins et médullaires. En effet, seule une rémission complète au sens propre du terme, a des chances d'être suivie d'une bonne survie, ainsi qu'on a pu le constater (70).LePr. Mathé analyse l'état de rémission en soumettant ses patients à une investigation très

approfondie et comportant : numération des cellules-souches après leuco-concentration, leur recherche dans le liquide céphalo-rachidien ; l'examen cytologique de moelle osseuse prélevée dans 6 secteurs médullaires ; l'examen histologique de fragments de rein, de foie, de testicule et de moelle osseuse prélevés par ponction-biopsie ; l'examen radiologique complet ; l'électro-encéphalogramme. Le "Leukemia Group A", aux U.S.A., utilise des critères analogues faisant appel au contrôle de la moelle, du sang, des signes "physiques", des symptômes et du stade de la maladie (33).

Le traitement d'attaque, encore récemment, faisait appel aux corticoïdes (prednisone, 3mg/Kg/jour), aidés au besoin de transfusions, pour ce qui est de ces formes lymphoblastiques (30). Bien que cette méthode soit toujours valable, principalement en ce qui concerne la prednisone, onassiste à la survenue de nouveaux progrès sous la forme de médicaments et d'idées nouvelles au sujet de l'association et de la combinaison de ceux-ci, au point que les méthodes actuelles permettent d'obtenir 85 à 95 % de rémissions complètes dans ce type cellulaire (70).

Rappelons les chiffres que citent les auteurs à propos des divers produits et associations de ceux-ci habituellement usités (70) ; ainsi l'emploi isolé de la 6-mercaptopurine ou de l'améthoptérine entraine environ 30 % de rémissions et celui de la corticothérapie seule (prenisone à fortes doses) environ 60 % ; selon les différents auteurs dans le monde, voici les chiffres rapportés par Najean et coll. :

Méthotrexate seul (Frei)	22 %
6-mercaptopurine (Frei)	26 %
Méthotrexate + 6-MP (Frei)	44 %
Prednisone à doses faibles (Freireich)	57 %
Prednisone + 6-MP (Frei)	82 %
Prednisone à fortes doses (J. Bernard)	62 %
Vincristine seule (Karon)	57 %
Vincristine + prednisone à doses faibles (Acute Leukemia Group B)	84 %
Vincristine + Prednisone à doses fortes (J. Bernard)	94 %

La méthode utilisée parle Pr.Jean Bernard et ses collaborateurs, dans le traitement d'attaque des leucémies lymphoblastiques aiguës non encore traitées repose sur l'association de : prednisone (3mg/Kg/jour, per os) et de vincristine (1,2 puis 3 mg/m2 par semaine, I.V., en une fois, jusqu'à un maximum de 6 injections); elle lui permet d'aboutir à ce chiffre de 95 % de rémissions complètes (6). Selon ces auteurs, ce résultat souligne l'efficacité de fortes doses de prednisone ; ils font remarquer aussi que la

fréquence des rémissions dans la série de malades considérés est comparable chez l'enfant et l'adulte. La rémission, obtenue en 4 semaines par ce moyen est plus fréquente que lorsque la prednisone a été utilisée à dose faible (84 %) : c'est pourquoi ils recommandent l'emploi de cette association d'emblée ; la toxicité est moindre quand on l'utilise de manière intense pendant un temps limité, et en outre, l'association de ces agents thérapeutiques permet d'accroitre le nombre de rémissions par rapport à l'usage d'un seul (28) ; les manifestations toxiques qu'ils provoquent, étant différentes et indépendantes, Freireich pense qu'on peut en augmenter la posologie afin d'obtenir un bénéfice thérapeutique supplémentaire. La prednisone avec la 6-mercaptopurine permet également de parvenir à un pourcentage élevé, quoique moindre (82 %).

Les formes traitées tard, surtout quand il s'agit de celles qui ont déjà fait l'objet d'un traitement antérieur sans succès paraissent par contre, assez rebelles quelle que soit l'association thérapeutique employée par la suite (70).

Quand aux formes hyperleucocytaires et tumorales, elles aboutissent plus difficilement à des rémissions(70) ; Najean cite la survenue de morts subites en début de traitement : elles seraient dûes, selon lui, à une lyse cellulaire massive accompagnée d'hyperkaliémie avec hyperuricémie et atteinte rénale. On reconnait d'ailleurs que le pronostic est d'autant plus mauvais que le nombre de blastes circulants est plus élevé, en particulier dans les cas où il dépasse 300.000 cellules /mm3 (28).

Ainsi que nous l'avons déjà signalé, de nouveaux médicaments ont fait l'objet d'essais récents dans le traitement des leucémies aiguës, c'est le cas, en particulier de la rubidomycine (8, 39, 55). En France, le Pr. Jean Bernard dans une série de 61 malades comprenant 40 cas de leucémie aiguë lymphoblastique a obtenu 58 % de rémissions complètes ; la posologie employée a été de 1 à 2 mg/ Kg/ jour, pendant 3 à 8 jours consécutifs (après lesquels suivait un traitement d'entretien par la même substance). Les malades en étaient à leur première phase évolutive ou étaient en rechute, donc déjà traités auparavant (8,39). Ce médicament ne semble pas manifester de résistance croisée avec les autres ayant pu être utilisés antérieurement et auxquels les malades étaient devenus résistants. Son action est très rapide : les blastes disparaissent du sang périphérique dès la fin du traitement d'attaque, c'est à dire après trois à huit jours, et le moment d'apparition de la rémission est situé entre le dixième et le vingtième jour après la première injection (8, 39). Il a également été essayé en France par le Pr. Mathé et ses collaborateurs (55) ; il a été administré seul, à la dose de 300 mg/m2/jour, pendant trois à cinq jours, au total 2 à 3 cures ont été faites séparées par des intervalles de 5 jours

ou en association :

- leurocristine : 1,5 mg/ m2, 1 jour/semaine
- rubidomycine : 20 mg/m2, 2 jours/semaine
- delta-1-cortisone : 100 mg/m2/jour

et le nombre des cures hebdomadaires a varié de 1 à 6. Par l'usage isolé de la drogue dans 8 cas, 2 rémissions complètes et une rémission incomplète ont été observées ; en association, sur 25 cas, 12 rémission complètes. Là aussi, les malades se trouvaient à des stades variables de la maladie ; la durée des rémissions obtenues ne peut être encore précisée par manque de recul ; les autres remarques se rapprochent de celles déjà faites à propos des travaux de J. Bernard et coll. : cette substance prend place de par son action tout à fait remarquable parmi les médicaments majeurs des leucémies aiguës, et peut servir à induire des rémissions dans le cadre des formes lymphoblastiques en particulier.

La cytosine-arabinoside est également une nouvelle substance ayant fait l'objet d'essais cliniques dans ce type morphologique de leucémies aiguës, notamment en France sous la direction du Pr. Jean Bernard (7). Ainsi sur 6 cas traités, 3 rémissions ont été observées ; nous rappellerons sa posologie qui a été de 30 mg/ m2 et par jour, pendant une durée moyenne de 18 jours. La rémission se manifeste en moyenne vers la 4ème semaine, et le médicament est efficace aussi bien dans les premières atteintes de la maladie que lors des rechutes, ce qui suppose, selon les auteurs, qu'il n'existe pas de résistance croisée entre ce produit et ceux qui ont été utilisés auparavant. Malgré cela, étant donné le haut pourcentage de rémissions complètes induites par prednisone et vincristine, les auteurs ont préféré ne pas utiliser d'emblée des médicaments nouveaux comme l'est la cytosine-arabinoside (7).

B/ Traitement d'entretien de la rémission

Comme le souligne Jean Bernard, le but du traitement des leucémies aiguës, actuellement, a un triple aspect :

1/ Augmenter le taux des rémissions complètes ; (nous avons vu comment).

2/ Allonger la durée moyenne de survie, considération que nous allons maintenant examiner.

3/ Augmenter le nombre des très longues rémissions, (6).

En effet, une fois la rémission complète obtenue, la préoccupation essentielle des auteurs du traitement consiste à rechercher tous les moyens possibles de prolonger la durée médiane de celle-ci. Le traitement des leucémies aiguës obéit en fait à deux grandes conceptions que nous avons déjà essayé de faire ressortir

dans le début de ce travail : la première, de nature quantitative, a pour but de détruire tous les cellules leucémiques présentes dans l'organisme malade, alors que la seconde, plus qualitative, fait appel aux moyens personnels de défense contre la leucémie(6).

La conception destructrice est fondée sur les travaux de Skipper ; elle connait la plus grande faveur pour le moment : si on estime à 10^{12} environ le nombre de cellules pathologiques présentes chez l'enfant atteint de leucémie aiguë lymphoblastique, ce qui, d'après Freireich, représente 1 kilogramme de produit pathologique, le temps de génération cellulaire étant de 2 à 4 jours, (28) on considère que la rémission sera d'autant plus longue que le nombre des cellules détruites sous l'effet du traitement sera plus élevé ; c'est ainsi que la prednisone utilisée seule permet d'obtenir une rémission durant en moyenne 72 jours au bout desquels survient la rechute et que la vincristine seule est à l'origine de rémissions durant 42 jours ; dans le premier cas, le nombre des cellules tombe de 10^{12} à 10^{6}, et dans le second à 10^{8} (2, 9,43), et ceci en l'absence de traitement d'entretien ; d'où l'idée et l'intérêt d'associer ces deux substances, afin de faire baisser encore d'avantage ce chiffre et finalement d'aboutir à une éradication presque complète de l'affection, en même temps qu'on voit augmenter la durée des rémissions, constatations qui ont pu être effectivement faites par les auteurs (9). Cette méthode, dite d'éradication cherche donc à détruire le plus grand nombre de cellules leucémiques, et comme le suggère Mathé, "il est possible de penser que la réduction du nombre des cellules leucémiques à zéro permettrait à elle seule de guérir le patient" ; "il n'est même pas déraisonnable d'espérer que la réduction des cellules à un nombre très petit puisse suffire" (48).

Cependant, malgré le traitement, il persiste encore des cellules leucémiques au moment où l'état de "rémission complète" est obtenu après la première phase évolutive ; c'est ainsi que les auteurs ont pu découvrir, en dépit de myélogramme et d'hémogramme normaux, des "infiltrats" cellulaires dans des endroits autres que la moelle (28,48). En conséquence, et comme cela a été constaté, l'arrêt du traitement pendant la période de rémission est suivi d'une rechute assez rapidement : Freireich estime la proportion à plus de 95 % et ceci dans les 20 semaines (28).

Les procédés utilisés pour obtenir une éradication cellulaire aussi complète que possible diffèrent selon les auteurs.

Il faut signaler tout d'abord un meilleur usage des médicaments déjà connus ; c'est avant tout le cas de l'améthoptérine ; lorsqu'elle est utilisée par voie parentérale et de manière discontinue à la dose de 30 mg/m2, deux fois par semaine, comme le pré-

conise l'Acute Leukemia Group B (l'administration par voie orale aux mêmes doses et discontinue aurait les mêmes effets), les doses totales d'antimétabolites qu'il est possible d'utiliser, sont plus grandes sans que les effets toxiques soient majorés (6,43). La durée médiane de la rémission complète s'en trouve augmentée de 3,3 mois, avec une dose quotidienne de 3 mg/m2 per os, à 12 mois. Une autre technique, dûe à Djerassi, préconise l'administration de doses massives du même médicament, en cures de deux jours par mois ; avec cette méthode, cet auteur aurait obtenu des rémissions à long terme (18,43).

Les autres procédés utilisent pour la plupart l'association de plusieurs drogues ; nous parlerons d'abord de la méthode dite VAMP, du nom des initiales des drogues employées (National Cancer Institute, Bethesda). Celles-ci sont en effet :

1/ Vincristine, 2 mg/m2/semaine, IV.
2/ Méthotrexate, 20 mg/m2, IV., tous les 4 jours.
3/ 6-mercaptopurine, 60 mg/m2/jour, per os.
4/ Prednisone, 40 mg/m2/jour, per os.

Ces divers produits sont donnés simultanément, à des doses qui sont intensives, et sous forme de cures courtes et répétées, chacune ayant une durée de 10 jours et séparée de la suivante par des intervalles libres de 10 jours en moyenne ; au total, 5 à 6 cures successives sont effectuées, cette méthode constituant par ailleurs également le traitement d'attaque. Freireich et coll., en 1964, ont soumis 16 enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique à ce type de traitement : 14 rémissions complètes sont obtenues, ce qui représente 88 % de rémissions ; la durée médiane des rémissions a été évaluée à 4 mois, sans traitement pendant la durée de celles-ci (27) ; deux des malades restent encore en rémission sans traitement depuis 2 ans maintenant (2). On estime actuellement la durée de la rémission, grâce à ce traitement, à 150 jours ; et la durée médiane de survie à 18 mois dans 60 % des cas (36). L'augmentation de la durée des rémissions, en l'absence de traitement d'entretien, est interprétée comme étant le résultat de l'existence d'une population résiduelle plus faible de cellules leucémiques après traitement intensif de la maladie (43), et vient à l'appui de la théorie de Skipper, d'après Frei (26) : un traitement polychimiothérapique et particulièrement intense dès le début se montre plus efficace quand à l'éradication des cellules pathologiques. Dans le même ordre d'idées, Hananian et coll., ont constaté une augmentation comparable de la durée médiane des rémissions non traitées en utilisant 3 séries de traitement de 5 jours par le méthotrexate, à la dose de 15 mg/m2/jour, administrées après avoir induit une rémission par vincristine et prednisone (43).

Selon les auteurs américains, l'association de plusieurs médicaments permettrait, par analogie avec la chimiothérapie antibactérienne, de prévenir l'apparition de lignées cellulaires résistantes à toute drogue de la combinaison (43) ; jusqu'à présent , on ne possède pas de preuves confirmant cette hypothèse, mais dans les cas où 4 produits étaient utilisés comme traitement d'entretien (vincristine, méthotrexate, cyclophosphamie, 6-mercaptopurine), des résultats encourageants dans la durée de la survie auraient été obtenus (43). Cependant les auteurs font remarquer que la résistance à une ou plusieurs drogues de l'association peut se trouver masquée lors de l'usage simultané de celles-ci. Les auteurs français ne partagent pas le même point de vue en ce qui concerne le VAMP (2) : en effet, ils estiment que cette méthode, même si elle est appliquée rigoureusement, ne peut permettre, s'il reste une cellule leucémique vivante à la fin du traitement, d'espérer une durée de la rémission, sans traitement, supérieure à cent soixante quatre jours. Ils lui reprochent surtout de constituer un effort thérapeutique maximum au moment où le nombre des cellules leucémiques est très élevé, alors que les données nouvelles tirées de l'expérimentation et de la clinique conduisent à faire en sorte d'exercer l'effort thérapeutique le plus important lorsque le nombre de ces cellules est le plus bas .

Un autre protocole mettant en jeu l'association de plusieurs drogues est en cours d'essai au National Cancer Institute de Bethesda, c'est le POMP. Il comporte :

- Prednisone, 1000 mg/m2; IV pendant 5 jours.
- Vincristine, 2 mg/m2, IV, 2 fois par semaine.
- Methotrexate, 7,5 mg/m2/jour pendant 5 jours, en IV.
- Mercaptopurine, 600 mg/m2/jour, pendant 5 jours,en IV.

Les auteurs effectuent 5 cures et la rémission serait obtenue en général après la seconde ; ces cures sont ensuite répétées chaque mois pendant 12 mois (43).

Les méthodes séquentielles ou itératives, quand à elles, font se succéder ou alterner à intervalles réguliers différentes drogues, leur but étant également d'obtenir un allongement des rémissions en prévenant l'apparition de résistance aux médicaments (43). Elles visent donc aussi à l'éradication de la population leucémique par des méthodes de chimiothérapie intensive. Nous parlerons d'abord du rapport que fit Zuelzer, en 1964, sur la méthode qu'il a mis au point et utilisée chez des enfants atteints de leucémies aiguës lymphoblastiques, entre 1955 et 1963 (84). Il a employé :

- Prednisone : 2 à 3 mg/Kg/jour, per os, pendant 1 mois.

- 6-mercaptopurine : 2,5 mg/Kg/jour, dès le début, et pendant 3 mois.
- Méthotrexate : 1,25 à 5 mg/jour, per os, après 3 mois ;

et ensuite, reprise de la mercaptopurine après 3 mois, puis alternance à intervalles réguliers des 2 antimétabolites.

Sur 175 cas de leucémies aiguës, Zuelzer dit avoir obtenu 99,4 % de rémissions, (en ne comptant par définition que ceux qui eurent une survie d'au moins 30 jours). Il estime la survie des patients (morts par la suite), à une moyenne de 17,7 mois, et constate que le chiffre initial des globules blancs a une valeur péjorative quant à la durée de la survie lorsqu'il est supérieur à 20.000 ; les pourcentages de survie globaux s'établissent ainsi:

- 50 % survécurent 17,2 mois,
- 25 % survécurent 27,2 mois,
- 10 % survécurent 45 mois.

De même, la durée de la première rémission rend compte de l'efficacité du traitement ; sur 154 cas évalués, l'auteur note un durée moyenne des rémissions de 15,2 mois (médiane : 12,5 mois), et dans l'ensemble :

- pour 50 % ..... 11 mois,
- pour 25 % ..... 19,4 mois
- pour 10 % ..... 33,6 mois.

Là aussi, se retrouvent des différences du même genre que celles faites à propos du chiffre des leucocytes précédemment; elles concernent la durée des rémissions, laquelle conditionne la durée globale des survies : aux rémissions initiales longues correspondent de longues survies, alors que l'inverse n'est pas forcément vrai, une survie prolongée pouvant être le fait de rémissions multiples et successives. Ainsi Zuelzer estimait dans son rapport, que les malades dont la rémission initiale avait duré plus d'une année avaient 3 fois plus de chances de survivre encore un an ou plus même, que ceux dont la maladie avait rechuté avant une durée d'un an.

Il conclut en affirmant que l'usage des stéroides, puis de ces deux antimétabolites permet d'expliquer l'obtention de survies prolongées dans le cadre des formes de leucémies aiguës considérées chez l'enfant. Ainsi, la rémission pourrait être le fait de la suppression temporaire des cellules mutantes au profit des lignées normales, (si l'on considère que la leucémie est le résultat d'une mutation autosomiale) par le jeu du rétablissement de certaines conditions métaboliques non favorables ou de la réapparition de quelque mécanisme de contrôle altéré auparavant et peut-être de nature immunologique qui s'opposerait aux cellules "étrangères".

Le traitement cyclique mis en oeuvre, qui permet, en théorie, d'obtenir un effet suppresseur non seulement maximal, mais aussi le plus rapide possible, semble donc supérieur à l'usage successif d'agents isolés ; son action ne se limiterait pas, en effet, à un mécanisme cellulaire isolé, mais à plusieurs, et elle serait de plus, rapide.

L'hypothèse selon laquelle les mesures prises dès le début peuvent grandement déterminer l'évolution ultérieure globale en restaurant ou en rétablissant ce contrôle sur les lignées cellulaires mutantes, trouverait sa confirmation dans le fait que les rémissions initiales longues seraient habituelles et représenteraient la plus grande partie de la durée de survie totale des malades traités selon ce schéma. La relation entre la longueur de la première rémission et la durée de survie ultérieure confirmerait, bien que non de façon "linéaire", la supposition selon laquelle le contrôle réalisé dès les débuts aurait quelque influence sur l'évolution globale. Dans le même ordre d'idées, un chiffre initial élevé de globules blancs, ou faible, n'est pas sans exercer une certaine influence sur celle-ci. A l'origine de l'importance de ce chiffre, pourraient se trouver des mécanismes de nature immunologique : l'hyperleucocytose serait ainsi liée à une perte complète du pouvoir de contrôle sur les cellules mutantes (peut-être antigéniquement distinctes), alors que les cas réagissant le mieux au traitement, avec leucocytose peu importante, seraient ceux où cette fonction serait particllement conservée et donc facilement restaurée. Le traitement séquentiel mis en oeuvre ici semblerait accélérer, selon son auteur, et aussi potentialiser ce processus avec une efficacité réelle si on le compare aux autres méthodes de traitement.

La guérison de la leucémie pourrait être finalement, d'après Zuelzer, définie par l'élimination de la lignée cellulaire mutante par opposition à la simple rémission. C'est une distinction théorique, car rien ne permet encore de distinguer ces deux états, mais elle offre une explication plausible de guérisons apparentes où il serait possible qu'ait : disparu , fortuitement ou non, une lignée cellulaire mutante. Dans cette série de malades, Zuelzer relate l'existence de deux malades qui sont en rémission 6 et 8 ans après le diagnostic ; un troisième patient, non compris dans ce rapport est encore en vie 12 ans après le diagnostic : il avait été traité par stéroides puis par l'aminoptérine et ensuite n'a plus reçu de traitement pendant 11 ans : ce pourrait être un cas de guérison.

Un autre protocole de traitement de type cyclique a été mis en oeuvre à Bethesda, dans l'optique également d'obtenir une éradication de la leucémie aiguë ; il se nomme "BIKE" et est appliqué de

la façon suivante (29,43) :

- Induction de la rémission par vincristine, (2mg/m2, IV, une fois par semaine) et prednisone (40 mg/m2/jour, per os) ;
- Une fois la rémission obtenue :
  . administration de méthotrexate d'abord : 15 mg/m2, en IV, pendant 5 jours,
  . puis 6-mercaptopurine : 1000 mg/m2, en IV, pendant cinq jours,
  . et enfin, cyclophosphamide : 1000 mg/m2, en IV, une seule dose.

Entre les cures s'intercalle une phase de repos d'une durée de 10 jours environ ; 2 à 4 cures sont ainsi effectuées.

Sur 16 malades atteints de formes lymphoblastiques de la maladie, 14 rémissions complètes sont observées et 12 d'entre celles-ci furent l'objet du traitement présent. Après celui-ci les malades ne reçurent plus rien et ils restèrent en rémission pendant une durée moyenne de 21 semaines, laquelle se rapproche de ce qui fut observé après le "VAMP". L'auteur du rapport, Freireich, en conclut que la thérapeutique de type cyclique au cours de la rémission ainsi appliquée, ne se montre pas supérieure aux méthodes d'association des drogues si l'on se réfère à la durée des rémissions sans traitement, dans la recherche de l'éradication de la maladie.

Le schéma thérapeutique de l'Acute Leukemia Group B. présente des caractères quelque peu différents (2). L'induction de la rémission est faite par l'association des corticoïdes, 120 mg/m2/jour, et de vincristine, 2 mg/m2/semaine ; ensuite sont pratiquées des cures de méthotrexate à des doses allant jusqu'à 18 mg/m2/jour en intra-veineux et pendant cinq jours ; les cures sont séparées par des phases de repos supérieures à 5 jours ; tous les malades sont l'objet de 3 cures, la dernière injection veineuse étant remplacée par une injection intra-rachidienne. Après avoir reçu ce traitement uniforme, les malades sont répartis en 4 groupes ; l'un ne reçoit pas de traitement et sert de contrôle ; un second reçoit une fois par semaine 30 mg/m2 de méthotrexate per os et pendant deux ans ; un troisième continue de subir des cures de méthotrexate aux doses indiquées précédemment et pendant deux cent quarante jours, et enfin le quatrième reçoit en alternance ces cures de méthotrexate et des cures de quinze jours de corticoïdes et de vincristine. Cet essai a débuté en janvier 1966 et ses résultats ne sont pas encore connus. Selon les auteurs français, cette méthode présente plusieurs aspects intéressants (2) ; d'abord l'utilisation de 2 drogues seulement pour induire la rémission, puis le traitement "maximal" pratiqué durant la phase de rémission, l'uti-

lisation du méthotrexate par voie parentérale et de façon discontinue et, disent-ils, "la reconnaissance de l'intérêt qu'il y a à alterner de façon systématique des chimiothérapies différentes pendant la phase de rémission" ; et enfin, la pratique d'un traitement intra-rachidien systématique même en l'absence de tout signe de méningite leucémique.

En se basant sur plusieurs des principes qui viennent d'être énoncés et sur cette même hypothèse que les rechutes pouvaient s'expliquer par la persistance de cellules leucémiques dans l'organisme, Mathé et ses collaborateurs ont proposé de traiter les leucémies aiguës lymphoblastiques de manière aussi intense que possible pendant les périodes de rémission, en tout cas autant que lors des phases évolutives, (60,61). La rémission est obtenue avec l'aide de la prednisone, 100 mg/m2/jour, et, en cas de résistance, avec la vincristine, 2 mg/m2/jour. Une fois cet état obtenu, au sens habituel du terme, (sang et médullogramme normaux), le malade est soumis à une investigation approfondie qui comprend :

- La numération des cellules-souches dans le sang périphérique après leucoconcentration.
- Leur recherche dans le liquide céphalo-rachidien,
- L'examen cytologique de la moelle osseuse prélevée dans six secteurs médullaires.
- L'examen histologique de fragments de rein, foie, testicule et moelle osseuse prélevés par biopsie.
- L'examen radiographique du squelette en entier.
- L'E.E.G.

Lorsqu'un ou plusieurs de ces examens est positif, la prednisone est poursuivie à doses doubles. Mais quand ces investigations approfondies restent négatives, le malade est soumis à la séquence thérapeutique suivante :

- Irradiation du système nerveux central à la dose de 1.000 rads étalée sur 7 jours, tout en poursuivant le traitement initial.
- Ensuite, et successivement, tous les produits chimiothérapiques suivants, chacun d'eux étant administré durant deux mois :
  - . améthoptérine : 5 mg en IV, 4 jours par semaine et 5 mg en intra-rachidien, 1 fois/sem.
  - . azathiopurine : 5 mg/Kg/jour.
  - . leurocristine : 0,05 mg/Kg/semaine, chez l'adulte, 0,10 mg/Kg/semaine, chez l'enfant.
  - . cyclophosphamide : 1 g/m2/semaine per os.
  - . leurosine : 4 mg/Kg/semaine chez l'enfant, 2 mg/Kg/semaine chez l'adulte.

. méthyl-glyoxal-bis (guanylhydrazone) : 5 mg/Kg en IV tous les 2 jours.
. vincaleucoblastine : 0,50 mg/Kg/semaine, chez l'enfant, 0,20 mg/Kg/semaine, chez l'adulte.
. éthylène-imine-benzo-quinone : 0,10 mg/Kg/jour per os.

Entre chaque cure de composé chimiothérapique, la prednisone est administrée pendant un mois à la dose de 100 mg/m2/j. A l'issue de cette série chimiothérapique les malades encore en rémission ne reçoivent plus de thérapeutique chimique laquelle est remplacée par :

- Un traitement immunothérapique non spécifique, (vaccination par le BCG).
- Ou bien par un essai d'immunothérapie spécifique, (vaccination par un "pool" de lymphoblastes formolés puis irradiés). (Nous avons déjà parlé des résultats de ces techniques particulières dans un chapitre précédent et invitons le lecteur à s'y reporter).

Les résultats concernant cette méthode itérative proprement dite sont les suivants : 34 malades ont été présentés à l'essai, dont 24 en première phase évolutive et 10 en rechute ; mais 22 seulement ont fait l'objet de l'essai complet.

La médiane de la durée de la première rémission chez les malades traités lors de la première phase évolutive est de 22 mois, et leur survie de 26 mois ; cinq malades survivent au moment du rapport, l'un après 6 mois, un autre après 1 an, un autre après 2 ans, et deux après 3 ans. Les auteurs font remarquer que la durée de la première rémission est la même que l'âge des malades soit supérieur ou non à 15 ans. Dans le cas des malades traités lors d'une rechute, la médiane de la durée de la rémission est de 9 mois, alors que la médiane de la survie est de 26 mois également. Par rapport aux résultats de Zuelzer, ces chiffres représentent donc une amélioration et amènent les auteurs à conclure que l'intérêt des chimiothérapies intensives n'est pas "seulement spéculatif"(2). Les investigations approfondies qu'ils ont pratiquées leur ont permis de retrouver des cellules leucémiques qui, selon les auteurs américains - comme ils le rappellent - persistent en période de rémission complète classique ; la positivité de ces recherches leur permet ainsi, dans certains cas, de ne commencer la chimiothérapie intensive que lorsque le nombre des cellules pathologiques aura été abaissé le plus possible (2).

Une autre technique de traitement appliquée durant les rémissions dans le but de les prolonger est celle qui a été mise au point dans le service du Pr. Jean Bernard et est dite de

"réinduction systématique" (6). Il s'agit là aussi de détruire les cellules leucémiques encore présentes en petit nombre (5).

L'induction de la rémission se fait par prednisone, 120 mg/m2 par jour, per os, et par vincristine, 1 puis 2 mg/m2/ semaine, IV ; une fois la rémission complète obtenue, est appliqué un traitement dit de consolidation d'une durée de 3 semaines et qui associe :

- 6-mercaptopurine : 2,5 mg/Kg/jour, (ou 90 mg/m2/Jour, per os).
- méthotrexate : 15 mg/m2/semaine, deux fois, en IM ; la première injection étant faite 1 mois après la dernière injection de vincristine.

Puis le traitement d'entretien proprement dit est mis en oeuvre ; il comporte :

- 6-mercaptopurine : 90 mg/m2/jour per os, et
- méthotrexate : 15 mg/m2, une fois par semaine, en IM.

Ce traitement d'entretien est interrompu tous les 6 mois par une "réinduction" faite avec la prednisone (120 mg/m2/jour, pendant 15 jours) et 3 injections de vincristine aux jours 1, 8 et 15, et aux doses de 1, 2, 2 mg/m2 en IV, auxquels s'ajoutent 3 injections intra-rachidiennes de méthotrexate faites tous les 2 jours aux doses de 10, 11, 12 mg/m2 ; en cas d'atteinte méningée, le méthotrexate intra-rachidien est poursuivi jusqu'au contrôle de celle-ci. Mais après constatation de rechutes survenant au 5ème mois, la réinduction a été placée plus précocément : aux 2ème, 4ème, 7ème, 11ème et 16ème mois de la rémission ; elle ne dure qu'une semaine alors ; ce protocole a été institué dans l'espoir d'éviter les rechutes avant le 12ème mois (70) ; en fait les résultats seraient assez semblables dans les deux cas, puisque plus de 50 % des malades soumis à la première variante (dépouillement de mai 1967) n'ont pas rechuté dans des délais qui s'échelonnent selon les cas entre 24 et 36 mois ; la médiane de rémission est au moins de 26 mois selon ces auteurs et probablement supérieure (41, 70).

Les auteurs rappellent à propos de ces techniques leur complexité et leur nature particulièrement agressive pouvant être à l'origine de phénomènes déjà mentionnés, d'où l'importance, d'une part, des traitements symptomatiques destinés à pallier les effets aplasiants du traitement, et d'autre part, des facteurs psycho-affectifs résultant de séjours prolongés à l'hôpital des enfants soumis à ces thérapeutiques (6).

C/ Traitement des rechutes

Dans l'état actuel des possibilités thérapeutiques, les rechutes de la maladie ne peuvent être évitées. Le traitement mis en oeuvre à titre d'entretien pendant les rémissions ne peut servir à juguler la rechute (28,41) ; c'est pourquoi, on voit employer au moment de la survenue de celle-ci, les substances qui ont servi à induire la rémission, comme dans la méthode de réinduction dont nous venons de parler ; ce sont les mêmes arguments que développe Freireich en rappelant que la thérapeutique utilisée au moment où survient la rechute ne peut pas servir à la réinduction d'une rémission : ainsi si la 6-mercaptopurine a été employée à la fois pour induire la rémission et comme traitement d'entretien, et que la rechute se produit alors qu'elle est encore administrée, elle ne sera plus efficace pour induire une nouvelle rémission, (28). Par contre, l'association prednisone avec vincristine qui a servi à l'induction de la rémission et non comme thérapeutique d'entretien, se montre capable, selon cet auteur, d'entrainer une nouvelle rémission dans plus de 75 % des cas ; elle pourrait même être utile à nouveau à la troisième reprise dans de nombreux cas ; le méthotrexate serait ensuite employé de façon intermittente en tant que médication d'entretien ; en cas de rechute ultérieure, la même association suivie de la mercaptopurine donnée par voie buccale. Cependant, à la longue, apparait une résistance à l'encontre de tous les produits disponibles, d'où l'intérêt que représente la découverte de nouveaux agents efficaces.

A cet égard, celle de la rubidomycine semble constituer un nouveau pas en avant ; nous rappelons l'essai effectué par Jean Bernard avec cette substance dans des leucémies aiguës lymphoblastiques graves, en rechute ou rebelles aux autres traitements déjà appliqués (8) ; lorsque la rechute, dans la série considérée de malades, est traitée d'emblée par ce corps, il obtient 65 % de rémissions complètes ; après échec d'autres médicaments, le taux était de 43 % ; la durée des rémissions ainsi obtenues n'est pas encore connue ; les échecs qui se sont produits sont attribués dans certains cas à une posologie trop forte (2 mg/Kg/jour) associée à un traitement d'entretien trop précoce ne permettant pas la réparation de l'aplasie médullaire survenant entre le 10ème et le 20ème jour du traitement ; dans d'autres cas, les malades sont décédés de l'aplasie qui les touche avant même qu'elle ait pu être contrôlée. Cette substance ne semble pas présenter de résistance croisée avec les médicaments antileucémiques employés antérieurement à elle. Le problème de savoir s'il faut la réserver au traitement d'induction ou d'entretien ne peut pour le moment, être résolu.

D'autres essais ont été pratiqués, soit par les mêmes

auteurs avec des résultats analogues (38), soit par d'autres, notamment le Pr. Mathé qui a essayé la rubidomycine seule et en association (55) ; dans les deux cas, des rémissions quoique peu nombreuses, ont été observées.

Un autre corps, la cytosine-arabinoside a fait également l'objet d'essais dans quelques cas de formes lymphoblastiques en rechute où la résistance à la prednisone, la vincristine, la 6-mercaptopurine, le méthotrexate était certaine (7) : quelques succès ont été constatés qui permettent de supposer l'absence de résistance croisée de cette substance avec les médicaments habituels de ce type de leucémie aiguë.

A l'opposé des traitements à visée destructrice se situent ceux quelePr. Jean Bernard nomme "cyto-régulateurs" (5) : ils font appel aux procédés de défense de l' organisme mettant en jeu une réaction du malade contre sa leucémie. C'est à partir de cette hypothèse que se développent les méthodes immunothérapiques dans les leucémies. Nous rappelerons brièvement la recherche d'une immunothérapie, adoptive par greffe de moelle osseuse allogénique qui constitue le but des essais de Mathé (57,58) ; sur 21 essais pratiqués, 4 ont pu être analysés du point de vue de l'effet anti-leucémique obtenu par la greffe, par la durée des survies constatées : un malade survécut 12 mois dont 9 mois de rémission complète ; un second malade, eut 9 mois de survie, dont 5 mois de rémission complète ; le troisième a connu une rémission complète de 20 mois et le quatrième était encore en rémission 6 mois après la greffe. Comme le font remarquer ses auteurs, ce traitement est à réserver aux périodes ultimes de la maladie ou lorsque celle-ci est devenue résistante à toutes les drogues disponibles (et c'est pourquoi nous en parlons à ce chapitre) ; de toute manière, semblable technique ne peut évidemment être mise en oeuvre que dans des instituts spécialisés. Il faut rapprocher de cette méthode, pour ce qui concerne les conséquences, les transfusions de globules blancs chez des leucémiques résistants aux autres thérapeutiques : les résultats paraissent encourageants puisque des rémissions sont possibles avec ce procédé, bien que plus courtes (58). Les méthodes d'immunothérapie active, (vaccination par BCG, ou par cellules leucémiques formolées puis irradiées) ne sont justifiées que chez des malades en rémissions (58), donc n'interviennent pas dans ce chapitre du traitement.

II.- LEUCEMIES AIGUES MYELOBLASTIQUES

Les leucémies aiguës lymphoblastiques sont des maladies de l'enfant dans 80 % des cas environ, alors que les formes myéloblastiques touchent les individus à différents âges, et particulièrement le jeune nourrisson et l'adulte de plus de 60 ans. Ceci pose, pour les thérapeutes, des problèmes particuliers de réanimation en cas d'utilisation de traitements agressifs, liés aux âges extrêmes de ces patients. On conçoit bien que les résultats soient meilleurs chez les enfants et les adultes jeunes que chez les sujets âgés. En plus de ce fait qui contribue à rendre l'obtention de rémissions complètes plus difficile, vient s'ajouter la constatation de l'efficacité moindre des traitements habituels dans ce type de leucémie aiguë : ainsi la corticothérapie avec la 6-mercaptopurine ou celle-ci, isolée, dans le traitement d'induction ne donnent que 20 % environ de résultats globaux (70).

A/ Traitement d'induction

Nous citerons, pour commencer, quelques chiffres concernant les résultats obtenus dans le service du Pr. Jean Bernard(70):

- prednisone-méthotrexate ..... 120 cas - 14 %
- G/G - 6-mercaptopurine ..... 48 cas - 33 %
- G/G - 6-MP - méthotrexate ..... 36 cas - 35 %
- cytosine-arabinoside seule ..... 39 cas - 28 %
- GAG - 6-MP - cytosine-prednisone ... 32 cas - 43 %
- rubidomycine seule ..... 43 cas - 51 %

Ces cas comportaient des enfants et des adultes.

Ainsi les médications classiques ne semblent que peu efficaces dans l'induction de la rémission de ces formes particulières. Parmi les corps relativement récents, le méthyl-glyoxal-bis-(guanylhydrazone) est un de ceux qui s'est montré le plus régulièrement capables d'agir. Il a d'abord été utilisé isolément, (Regelson et Holland, 1961) ; à la posologie de 100 à 150 mg/m2/jour, en intra-musculaire, on compte 15 à 20 % de rémissions au prix, cependant, d'une toxicité importante ; ces rémissions sont de plus de courte durée (6). Amiel administre, en traitement d'attaque, chez l'adulte, 200 mg par jour en perfusion intra-veineuse semi-lente durant une heure environ ; puis la dose est augmentée progressivement, selon la tolérance, jusqu'à atteindre, si possible, 400 mg/jour ; cette méthode lui aurait permis d'obtenir près de 50 % de rémissions (1).

Afin d'accroitre le pourcentage de rémissions,le Pr. Jean

Bernard associe cette substance à la 6-mercaptopurine de la façon suivante (6) :

- méthyl-GAG : 180 à 350 mg./m2 par injection, 2 à 3 fois par semaine, en IV ou IM.
- 6-MP : 250 mg/m2, 2 fois par semaine, en IV, ou 90 mg/m2/jour, per os.

Le traitement d'attaque est poursuivi jusqu'à la diminution très franche des leucoblastes dans la moelle (30 à 40 jours); dans une série de 42 malades, le taux des rémissions complètes atteint 33 % ; la durée de celles-ci est variable avec ce traitement et dépend, comme le souligne J. Bernard, du traitement d'entretien : 3 de ces malades de cette série sont en vie depuis plus de 2 ans.

Les leucémies à promyélocytes (considérées comme des cas particuliers de leucémies à myéloblastes, 70) et les transformations aiguës de leucémie myéloïde chronique ont été soumises par les mêmes auteurs à l'action de ce médicament 1,15) : ainsi Amiel, dans le leucémies myéloïdes chroniques transformées utilise la vincristine comme traitement d'attaque ; il la remplace par le méthyl-GAG si, après 3 semaines, aucun résultat n'est obtenu et selon le schéma indiqué précédemment.

L'intérêt de l'association de la mercaptopurine et du méthyl-GAG réside dans le fait que des rémissions sont obtenues chez l'adulte et chez l'enfant, même si elle ne survient que vers la quatrième ou cinquième semaine du traitement (6). Un autre exemple d'association est celui de cette substance avec la 2-hydroxystilbamidine (78). L'étude a porté sur 77 malades comportant 23 cas de leucémies granulocytaires aiguës, 19 cas de transformation aiguë de leucémie myéloïde chronique ; tous les malades étaient en phase évolutive ; la série était composée d'enfants aussi bien que d'adultes. Le méthyl-GAG a été administré isolément dans quelques cas à des doses variant de 30 à 400 mg/jour en IV ; l'association a utilisé pour les 2 substances des doses semblables, de 150 à 300 mg tous les 2 jours en IV.

L'emploi du méthyl-GAG seul donne un tiers d'effets notables contre deux tiers d'échecs ; l'association, 55 % d'effets notables et 45 % d'échecs, ceci dans les formes granulocytaires ; dans les leucémies chroniques transformées, le méthyl-GAG seul ne donne que 23 % d'effets notables et l'association 100 % d'échecs. Dans ce lot de malades se trouvaient des cas de leucémies aiguës lymphoblastiques qui ont faiblement réagi à cette médication aussi les auteurs pensent que cette association trouve sa meilleure indication dans les formes granulocytaires : dans celles-ci, en ef-

fet, le pourcentage global d'effets notables est de 42 % (l'association étant plus efficace que le méthyl-GAG seul), résultat intéressant quand on se souvient de la gravité de ces formes rapidement évolutives et fréquemment résistantes aux autres antimitotiques. Quand aux transformations aiguës envisagées, elles n'ont réagi favorablement que dans 16 % des cas : mais les auteurs rappellent la résistance de celles-ci à presque toutes les substances chimiothérapiques, la leurocristine seule leur ayant donné des résultats meilleurs (Mathé et coll, 1965). Pour conclure, ils font remarquer que cette association ne semble pas diminuer la toxicité propre du méthyl-GAG et qu'elle serait surtout efficace dans les leucémies aiguës granulocytaires (78).

Un autre corps récent, la cytosine-arabinoside, s'est montré efficace vis à vis de cette forme de leucémie aiguë ; rappelons qu'il s'agit d'un analogue structural de la cytidine qui possède des propriétés antitumorales et antivirales d'abord prouvées expérimentalement puis en clinique humaine et en particulier dans le domaine des leucémies aiguës. Nous mentionnerons à nouveau les résultats obtenus en France par le Pr. Jean Bernard dans une série de malades comportant des cas de leucémies aiguës myéloblastiques et quelques cas de transformation aiguë de leucémie myéloide chronique, les malades étant des enfants et des adultes, en première poussée ou en rechute (7).

La posologie fut 30 mg/m2/jour en perfusion veineuse lente, pendant 10 à 30 jours.

Dans les formes myéloblastiques sont notées 30 % de rémissions complètes lors de la première poussée ; les rechutes sont également sensibles. La rémission survient au courant de la 4ème semaine de traitement ; les blastes circulants disparaissent du sang dans la première semaine ; entre les 10ème et 20ème jours, on voit s'installer une aplasie médullaire dont la durée médiane est estimée à 13 jours et qui a nécessité des antibiotiques à fortes doses, des transfusions de sang frais. La médiane de durée du traitement d'induction à doses entières a été de 16 jours, pour ce qui concerne les rémissions ; mais la rémission complète avec disparition totale des blastes médullaires n'a été observée qu'à partir de la 4ème semaine en moyenne, ainsi que nous l'avons rapporté plus haut.

En ce qui concerne les leucémies myéloides chroniques transformées, les auteurs n'ont pas constaté de modifications favorables dans cette série (7).

A l'hôpital Saint-Louis, à Paris, un protocole récent met en oeuvre une quadruple chimiothérapie (70) :

- prednisone : 1 mg/Kg/jour environ ;
- 6-mercaptopurine : 2,5 mg/Kg/jour environ ;
- cytosine-arabinoside : 50 mg/m2/jour en perfusions veineuses de 4 heures ;
- méthyl-GAG : 350 mg/m2/jour en IM.

Cette combinaison est fondée sur les résultats des expérimentations antérieures qui montraient que l'association entre méthyl-GAG et prednisone, ou prednisone avec 6-MP, avaient pour résultats une augmentation du taux des rémissions ; elle tient compte aussi des résultats obtenus par l'emploi de la cytosine-arabinoside dans les rechutes de leucémies aiguës myéloblastiques résistantes aux autres drogues. Cette association, selon les auteurs qui l'utilisent, est particulièrement toxique car aplasiante chez l'adulte en particulier, et ils suggèrent de ce fait une diminution des doses de cytosine et du méthyl-GAG après une cure initiale de 10 jours, en les alternant par exemple ; en outre, ils retiennent les risques liés à la toxicité propre de chacune des drogues, (troubles digestifs dûs à la cytosine, ulcérations buccales et pharyngées ou cutanées par méthyl-GAG). Ils auraient obtenu avec ces moyens, 30 à 50 % de rémissions complètes, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte, en première poussée ou lors des rechutes (70).

Un second protocole, dû aux mêmes auteurs, concerne la rubidomycine, (8,19,20,70). Dans une première série, chez J. Bernard, se trouvaient 18 cas de leucémie aiguë myéloblastique en première poussée ou en rechute (8), ainsi que 3 formes à promyélocytes. La dose administrée fut de 2 mg/Kg, pendant 3 à 10 jours selon la tolérance hématologique ; 8 rémissions complètes sur 14 cas traités ne comprenant que les malades traités avant la deuxième rechute, sont obtenues, environ 50 % donc. Dans les formes promyélocytaires (3 cas), une rémission complète est observée. Ce taux de rémissions, comme le soulignent les auteurs n'avait pas encore été atteint par un médicament utilisé seul dans l'induction de la rémission de cette forme de leucémie aiguë.

Depuis la rédaction du premier rapport (8), l'équipe du Pr. Jean Bernard a traité au total 43 leucémies aiguës myéloblastiques à l'aide de la rubidomycine ; aux 18 cas précédents se sont ajoutés une série de 19 cas, intéressant uniquement des adultes et une autre série de 6 autres cas, également des adultes (19,20) ; nous avons déjà vu dans un chapitre antérieur que la posologie utilisée dans la série de 19 malades était quelque peu différente dans ses modalités de celle employée par J. Bernard : les doses vont de 1 à 2 mg/Kg et le rythme des injections varie avec les malades, car il est guidé par la pratique de l'hémogramme et du myélogramme ; ainsi, chez les sujets leucopéniques, la seconde in-

jection n'est faite que vers le 3ème ou 4ème jour, car à ce moment la chute de la leucocytose dûe à l'injection précédente est maximale et cette technique est destinée selon ceux qui la pratiquent, à éviter l'aplasie grave, stade habituel après un traitement par ce corps (le caractère de gravité n'étant pas forcément constant, évidemment). Les malades sont restés isolés en chambre individuelle stérilisée aux rayons ultra-violets et ils ont subi une désinfection rhino-pharyngée et buccale, un traitement antibiotique en cas d'élévation de la température, une surveillance cardiaque avec électrocardiogramme chaque semaine. Sur ces 19 cas il y eut 11 rémissions complètes et 2 rémissions incomplètes ; 6 malades sont décédés de complications infectieuses. Au 31 août 1967, la durée de la rémission s'étalait de 40 à 150 jours pour cette série, après la dernière injection qui était contemporaine de la disparition des myéloblastes de la moelle. Les doses de rubidomycine et la durée du traitement ont varié selon les malades. Tous, sauf 2, ont eu de la fièvre avec altération de l'état général, ce qui coïncidait avec la phase d'aplasie, dont la durée est un élément du pronostic. L'annonce de la rémission peut être suivie par l'observation de la réascension des plaquettes, puis des granulocytes, qui suit le stade d'aplasie.

Dans la série de 6 malades mentionnée (20), les modalités du traitement furent analogues à celles dont nous venons de parler. Les conclusions de ces 2 rapports rejoignent celles qui avaient été faites à propos de la première série de malades dont il a été question ; ce produit semble remarquablement efficace sur la prolifération myéloblastique ; cliniquement, son action s'accompagne d'une régression de la symptomatologie, en particulier les douleurs osseuses, le syndrome hémorragique. Mais la toxicité médullaire de ce médicament est violente et rend son maniement très délicat : les accidents peuvent survenir pour des doses variables et parfois minimes ; il faut donc éviter les dangers du surdosage, la durée, l'intensité, et la sévérité, de l'aplasie médullaire inéluctable par cette drogue étant directement fonction de la quantité administrée et liée aussi à une susceptibilité individuelle non prévisible. Rappelons enfin que le taux de rémissions complètes atteint dans les formes myéloblastiques par ces auteurs d'après leurs estimations dépasse 50 %, ce qui ne s'est pas encore vu avec les médicaments utilisés jusqu'alors (8).

B/ Traitement d'entretien

Le problème du traitement d'entretien des leucémies aiguës myéloblastiques encore récemment se posait rarement étant donné la rareté des rémissions que l'on pouvait obtenir et leur brève durée (70). Mais les progrès accomplis depuis quelque temps amènent les auteurs à reconsidérer la question.

Les médications habituelles en usage sont la 6-mercaptopurine et le méthotrexate ; il y a très peu de temps, Bean a essayé un traitement à l'aide de la mercaptopurine à fortes doses chez 4 adultes : il administre 1 gramme à des intervalles de 4 à 7 jours et constate une survie plus longue que par le traitement d'entretien quotidien (3).

A l'hôpital Saint-Louis, à Paris, un essai est en cours qui utilise les mêmes principes que pour les leucémies lymphoblastiques et qui met en oeuvre :

- Entretien : 6-mercaptopurine et méthotrexate.
- Réinduction aux 1er, 2ème, 4ème, 7ème, 11ème ... mois:
  2 injections IV de rubidomycine (1 mg/Kg/inject.)
  2 injections IM de méthyl-GAG (350 mg/m2/inject.)

Les résultats de cette méthode ne sont pas encore connus.

La cytosine-arabinoside pourrait également constituer une médication d'entretien (7,70). les malades traités par Jean Bernard à l'aide de ce produit qui ont obtenu une rémission complète, ont reçu cette drogue à cet effet, à la dose de 30 mg/m2, une ou deux fois par semaine en injections sous-cutanées ; des résultats semble-t-il favorables sont obtenus avec des rémissions qui se prolongent de un à plusieurs mois, chez les adultes comme chez les enfants (7).

La rubidomycine a été administrée à titre de traitement d'entretien chaque semaine par M. Jean Bernard (8). Mais le risque d'atteinte cardiaque apparait lorsque la dose totale dépasse 20 mg/Kg ce qui limite l'usage prolongé de cette substance (70) ; pour le moment, les auteurs ne peuvent affirmer de façon sûre si ce corps peut rendre des services comme traitement d'entretien ou s'il faut seulement le réserver à l'induction des rémissions (8).

C/ Traitement des rechutes

Il fait appel aux substances qui ont été employées pour induire la rémission (17,73) : méthyl-GAG et 6-mercaptopurine par exemple ; ou encore aux médicaments récemment découverts, cytosine arabinoside et rubidomycine (7,8). Avec ce dernier corps, Jean Bernard a traité les rechutes de la maladie avec succès dans quelques cas, mais surtout lors des premières phases de la maladie (1ère rechute) ; les 2ème et 3ème rémissions restent encore assez rares.

III.- LES AUTRES FORMES CYTOLOGIQUES

A/ Les formes monoblastiques

La vincaleucoblastine donnerait des résultats dans le traitement de cette forme de leucémie aiguë, qui, du reste est assez rare (48). Différents auteurs cités par Sampey (74) ont obtenu des rémissions dans ce type cellulaire avec la vincaleucoblastine, ainsi que dans la leucémie aiguë à cellules de Naegeli ; la leurocristine n'a pas entrainé d'mélioration par contre, dans les formes monoblastiques.

B/ Les formes indifférenciées (ou hémocytoblastiques)

Il est difficile de tirer des conclusions quant à cette forme de leucémie, dont l'existence même est contestée par certains auteurs comme le Pr. Mathé. Les résultats thérapeutiques y semblent de plus, aléatoires, qu'on leur oppose des types de traitement de celui qui est utilisé dans les leucémies lymphoblastiques ou dans les leucémies myéloblastiques (16). Cependant quelques cas ont été soumis à la cytosine-arabinoside (7), aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte : le nombre de ces malades est insuffisant pour conclure, mais une rémission complète a été obtenue chez un adulte en première poussée, deux rémissions incomplètes chez 2 adultes en première poussée, une rémission incomplète chez un adulte en rechute, et une rémission incomplète chez un enfant en première poussée évolutive.

Rappelons aussi les résultats favorables enregistrés par certains auteurs avec la vincaleucoblastine et la vincristine que cite Sampey (74).

C/ Les formes myélomonocytaires

Elles sont justiciables de la 6-mercaptopurine aux doses habituelles (17) ou en cas d'échec de cette dernière, la cytosine-arabinoside (résultats non encore connus).

IV.- LES LEUCEMIES CONGENITALES

Elles sont distinctes des leucémies néo-natales par le fait que celles-ci sont découvertes pendant le premier trimestre ; dans les leucémies congénitales, la prolifération cellulaire est présente dès le premier jour de la vie et elle est de type granulocytaire (myéloblastique, hémocytoblastique ou monocytoide) par

opposition aux formes de l'enfant habituellement de type lymphoblastique .

Il existe actuellement une soixantaine de cas publiés, mais en fait cette forme serait plus fréquente réellement (82). Les garçons sont plus souvent touchés que les filles. En ce qui concerne le traitement, il n'est pas encore exactement codifié vu le petit nombre de cas actuellement connus ; pour le moment, les auteurs entreprennent celui-ci en fonction du type cytologique. Jusqu'à présent, ils ont eu recours de façon variable aux transfusions, exsanguino-tranfusions, à la prednisone, la 6-mercaptopurine, au myléran et au méthotrexate, ces différentes méthodes étant isolées ou associées selon les cas. Il n'y aurait pas eu de rémission complète proprement dite qui ait été supérieure à trente jours (82).

Remarque : Pour ce qui est du traitement d'une hémopathie maligne en cours de grossesse, il semble que ce soit un problème délicat (Jean Hazard, 1967). Les hématologistes admettent qu'il est préférable de s'abstenir de tout cytostatique durant les 3 premiers mois, la corticothérapie étant employée en attendant la fin de ce délai ; ils ont recours ensuite aux substances les moins tératogènes, (mercaptopurine, vinblastine, di-méthyl-sulfonyl-oxy-1-4-butane) de préférence ; il serait en outre particulièrement dangereux d'associer entre eux plusieurs antimitotiques.

- CHAPITRE V -

LES LOCALISATIONS MENINGEES DANS LES LEUCEMIES AIGUES

Comme nous avons pu nous en rendre compte à la lecture des résultats récents obtenus dans le traitement des leucémies aiguës, la durée des rémissions s'allonge grâce aux nouvelles conceptions auxquelles celui-ci obéit en ce qui concerne ses modalités pendant la phase dite d'entretien. Mais ces progrès s'accompagnent en même temps de complications nouvelles de la maladie et ceci avec une fréquence croissante, selon les auteurs qui s'en occupent (28, 70). Parmi ces complications, nous voudrions parler de celle qui constitue actuellement l'objet de préoccupations toutes particulières de la part des thérapeutes, à savoir l'infiltration leucémique des méninges et du système nerveux central, qui peut être découverte par la recherche clinique et/ou la ponction lombaire systématique.

Cette localisation des leucémies aiguës inquiète les auteurs au point qu'elle vient constituer maintenant la pierre d'achoppement à une tentative de chimiothérapie curative des maladies en question (43) : "ainsi, on peut observer un envahissement méningé leucémique chez l'enfant alors même qu'il est en pleine rémission médullaire, montrant bien à quel faible degré les agents actuellement efficaces pénètrent le liquide céphalorachidien" (K.W. James) ; selon ce même auteur, la dexaméthasone serait plus efficace que la prednisone pour atténuer les symptômes liés à l'atteinte méningée.

La thérapeutique de cette complication fait largement appel à présent, au méthotrexate injecté in situ, la dose administrée étant de 0,2 mg/Kg ; on y a recours même à titre préventif de manière systématique avant l'apparition de tout signe méningé afin d'essayer de retarder ou même d'empêcher cette localisation leucémique (70). Mais d'après K.W. James, cette méthode préventive n'a pas de valeur absolue, car même lorsqu'on peut espérer ainsi qu'il l'affirme, prévenir cette complication, ce sont les effets de neuro-toxicité liés à la drogue qui viennent en partie atténuer le bénéfice obtenu (43).

Une autre possibilité, au point de vue préventif, résiderait dans la radiothérapie globale du crâne et de l'axe cérébro-spinal (43,70) ; les auteurs français sont réticents vis à vis de cette méthode : ils la trouvent difficile d'application et à supporter de la part du malade, les résultats en seraient peu significatifs tant au point de vue curatif que préventif pour ce qui concerne cette localisation (70).

Une substance récemment expérimentée aux U.S.A., le 1,3 bis-(2-chloroéthyl)-1-nitrosurée, aurait la faculté de franchir la barrière cérébro-méningée grâce à son caractère liposoluble (9,35). Ce produit est utilisable par voie générale ; nous rappelons que sa posologie fut de 150 mg/m2/jour par voie veineuse dans un lot de malades comprenant 6 enfants, et pendant 3 jours (35).

Chez Trois des enfants, on observe une rémission des manifestations liées à l'envahissement cérébro-méningé : ils n'avaient pas encore présenté une telle localisation avant celle qui a motivé ce traitement ; ils étaient en rémission médullaire au moment de celui-ci. Les 3 autres, qui n'ont pas réagi de manière favorable, avaient déjà connu des épisodes antérieurs de ce type traités par méthotrexate intra-rachidien et/ou irradiation du système nerveux.

En même temps que la rémission clinique, les données biologiques ont été analysées, (liquide céphalo-rachidien) ; la conclusion des auteurs est que cette substance est susceptible d'être un moyen utile pour le traitement de cette complication des leucémies aiguës ; l'analyse des cas traités leur fait suggérer qu'en ce qui concerne les échecs de la méthode, pourrait se poser le problème de la résistance croisée entre le BCNU et le méthotrexate ainsi que la possibilité de modifier l'activité de ce nouveau corps par une irradiation préalable.

Dans les cas favorables, la symptomatologie s'amende en l'espace de 7 à 14 jours après le début du traitement d'attaque, alors que le liquide céphalo-rachidien suit une évolution parallèle dans le sens d'une amélioration et de la normalisation de ses constituants. Un oedème papillaire constaté deux fois a régressé après un mois.

Mais les auteurs soulignent la nécessité de nouvelles observations pour conclure sur l'efficacité du BCNU ; en effet, deux cas ont présenté des récidives de cette complication après 4 et 7 mois ; un cas étant asymptomatique après 22 mois. En outre, cette drogue n'aurait pas d'action sur les cellules leucémiques présentes dans la moelle osseuse.

- APPENDICE -

LES REMISSIONS COMPLETES DE TRES LONG COURS

Le terme de "guérison" de la leucémie aiguë n'est prononcé par personne encore, à l'heure actuelle : l'évolution spontanée de cette maladie est en effet toujours mortelle ; avant que l'on ne dispose d'un traitement efficace , la médiane de survie n'excédait pas six semaines. Cependant, l'enquête menée par Burchenal, de New York, auprès de tous les hématologues du monde entier, lui a permis de réunir plus d'une centaine de cas de leucémies aiguës lymphoblastiques ayant survécu de 5 à 14 ans (2,5) : 64 % de ces personnes sont indemnes de tout signe de rechute et après une durée de rémission complète de 7 ans, on n'observe plus de rechute. Aucun de ces cas de longue survie ne fut constaté avant l'emploi de la chimiothérapie (2).Le Pr. Jean Bernard rapporte également 14 cas de rémissions complètes prolongées parmi lesquelles se trouvent des formes lymphoblastiques et myéloblastiques (5,13). A titre d'exemple, citons à nouveau le cas de Zuelzer qui avait subi un traitement par stéroides et aminoptérine pendant un an et qui vit encore depuis 12 ans sans aucun traitement (84).

La durée médiane de vie de ces cas ne semble pas obéir aux mêmes critères que ceux qui constituent la base du pronostic des leucémies aiguës habituellement, (type cellulaire, âge du malade, vigueur du traitement) : ces rémissions prolongées sont constatées en effet aussi bien après un traitement d'attaque vigoureux que modéré, un traitement d'entretien énergique que pas de traitement d'entretien du tout. Ce qui amène Amiel à dire (2) : "Il ne paraît donc pas certain que dans un pourcentage de cas, à vrai dire très faible, certainement inférieur à 1/1000, la chimiothérapie de la leucémie n'ait pu entrainer de guérison, soit que l'on ait eu affaire à des cas où la réaction immunitaire était maximale et capable, avec le petit avantage fourni par la destruction des cellules malignes par la chimiothérapie, de guérir la maladie, soit que la seule chimiothérapie administrée à un moment où le nombre de cellules leucémiques était petit, ait pu détruire toutes les cellules". L'efficacité de la chimiothérapie est admise par la simple comparaison des résultats obtenus autrefois par des traitements différents, en particulier beaucoup plus prudents, avec ceux que la

théorie éradicatrice selon Skipper, a permis d'obtenir.

Cependant, en se basant sur l'examen de ces rémissions au long cours, leur condition de traitement, certains auteurs, comme le Pr. Jean Bernard et Najean, en France, émettent des réserves quand à la théorie arithmétique visant à la destruction complète des cellules pathologiques fondée sur l'expérimentation de la leucémie greffée L 1210. Pour eux, cette méthode de traitement n'est pas :

1/ nécessaire : car la persistance de quelques cellules cancéreuses dans l'organisme serait acceptable par celui-ci et il en existerait des exemples.

2/ suffisante : car s'il persiste un facteur étiologique, en particulier de nature virale, il peut provoquer des rechutes alors même que toutes les cellules auraient été détruites.

3/ innocente : si en même temps que les cellules pathologiques le traitement détruit les cellules immuno-compétentes utiles à la destruction de ces cellules leucémiques.

La possibilité que la leucémie soit antigénique conduit à s'intéresser aux réactions immunitaires : ainsi sont tentées des "vaccinations" par "cellules blastiques irradiées", par le Pr. Jean Bernard et R. Latarjet, les quelles se basent sur l'expérimentation de ce dernier qui parvient à affaiblir le pouvoir pathogène des virus leucémigènes en les irradiant tout en conservant leur pouvoir immunitaire (2).

L'étude des rémissions au long cours conduit le Pr. Jean Bernard à des hypothèses comparables à celles que l'exsanguino-transfusion pratiquée en 1947 chez un enfant atteint de leucémie aiguë avait suscitées et qui consistaient en la possibilité de l'existence de substances antileucémiques dans le sang normal (6, 14) ; cette hypothèse semblerait pouvoir être retenue et soutenue à l'heure actuelle grâce à des faits positifs : la dépendance relative de la qualité et de la durée de la rémission vis à vis de la dose du médicament administré, les études immunologiques par immunoflorescence, les tests de cytotoxicité de Klein avec le sérum des enfants atteints de la maladie de Burkitt montrant des variations de l'activité de ces sérums selon qu'il s'agisse d'une période évolutive ou d'une entrée en rémission (6).

Le Pr. Jean Bernard pense qu'on ne peut opposer les deux grandes conceptions, quantitative et qualitative du traitement des leucémies aiguës : aucune des deux ne pourrait prétendre à elle seule à aboutir à la guérison de la maladie en l'état actuel ; l'avenir, dit-il appartient certainement à la combinaison des méthodes de destruction et des méthodes immunologiques. Najean affir-

me qu'on ne peut prévoir si l'augmentation du nombre des rémissions complètes et de la durée moyenne des premières rémissions complètes aura pour résultat d'accroitre ou non les très longues rémissions (70) ; ce qui conduit probablement les auteurs à admettre comme méthode la plus valable actuellement la chimiothérapie, car elle est la seule à ce jour à entrainer la rémission dans la majorité des cas (23,34,70).

- CONCLUSIONS -

Dans le présent travail, nous avons essayé de rappeler et de schématiser les méthodes actuelles de traitement des leucoses aiguës. Nous avons rappelé qu'un certain nombre de produits étaient utilisés dans ce sens.

Deux grandes conceptions sont à la base du traitement de cette maladie : d'une part, celle qui se propose la destruction complète des cellules leucémiques dans l'organisme, d'autre part, celle qui fait appel aux moyens de défense personnels de celui-ci. Personne encore ne parle de guérison, mais une évolution importante se dessine depuis quelques années ; elle porte sur l'esprit dans lequel sont entrepris les traitements, sur les techniques employées et sur l'interprétation des résultats.

La volonté d'obtenir l'éradication des cellules leucémiques est à l'origine des techniques de chimiothérapie intensive ; celles-ci, en plus du traitement pendant la période évolutive de la maladie, cherchent à administrer les doses maximales de drogues au moment où le nombre de cellules est minimal, donc pendant la rémission.

Mais la notion de l'existence d'un agent étiologique éventuel, peut-être de nature virale, empêche que ces techniques soient suffisantes ; c'est pourquoi on fait intervenir les réactions de défense de l'hôte en espérant qu'elles puissent par leur effet contribuer à la guérison de la maladie.

Pour schématiser les principes des traitements, nous dirons ce qui suit :

- Dans tous les types de leucoses aiguës, la cortisone donne des résultats favorables. Ainsi, dans les formes lymphoblastiques, son association à la vincristine entraine plus de 90 % de rémissions complètes.

- Dans les formes myéloblastiques, de même, le Pr. Jean Bernard, avec la quadruple association prednisone, 6-mercaptopurine, cytosine-arabinoside et méthyl-glyoxal-bis(guanylhydrazone) estime ce taux entre 30 et 50 %, chez des enfants, des adultes, en

première poussée ou en rechute. L'association méthyl-GAG et 6-mercaptopurine donne 30 à 40 % pour le même auteur. Cette remarquable amélioration des résultats pourrait bénéficier encore de la découverte de nouvelles substances telles que la rubidomycine, qui à elle seule donne plus de 50 % de rémissions dans cette forme, ou la cytosine arabinoside avec 30 % isolément aussi.

La durée de la survie globale, dans tous les cas est en rapport avec la durée de la première rémission : on cherche donc à prolonger celle-ci par les nouvelles méthodes. Des résultats remarquables ont d'abord été obtenus par Zuelzer grâce à sa méthode séquentielle : la durée médiane des premières rémissions a été de 12,5 mois, celle de la survie globale 17,7 mois. Par sa méthode itérative, le Pr. Mathé, pour la première rémission obtient 21 mois, et 26 mois pour la survie ; dans le cas des rechutes, 9 et 26 mois respectivement. Le Pr. Jean Bernard, par la méthode de réinduction, dans un premier protocole, n'observe pas de rechutes dans plus de 50 % des cas après un délai supérieur à 24 mois, et dans un second protocole, la durée médiane des rémissions est supérieure à 18 mois; ces faits concernent plus particulièrement les formes lymphoblastiques.

Quand aux leucémies aiguës myéloblastiques, elles connaissent une survie variable, de 7 mois à un an. Le traitement d'entretien utilise le méthotrexate et la 6-mercaptopurine ; la cytosine semble devoir constituer également un moyen efficace.

Les traitements "cyto-régulateurs" font appel aux mécanismes de défense de l'organisme. L'immunothérapie active, (vaccination par BCG, par cellules leucémiques traitées) a été pratiquée par le Pr. [illegible] dans des leucémies aiguës lymphoblastiques en rémission avec des résultats favorables : mais les cas sont trop peu nombreux pour permettre une interprétation définitive. L'immunothérapie adoptive, (greffe de moelle osseuse allogénique, transfusions de globules blancs) permet également, selon le même auteur, d'induire des rémissions, plus longues en fait par le premier moyen que par le second. Mais ces méthodes en sont encore à leurs débuts.

L'étude des rémissions prolongées conduit le Pr. Jean Bernard à se demander si la chimiothérapie à visée destructrice est nécessaire, suffisante et innocente ; elle est certainement utile sinon nécessaire. L'avenir, selon lui, appartient peut-être à la combinaison des méthodes destructrices et des méthodes immunologiques. "La mise au point de combinaisons thérapeutiques, dit-il qui à la fois assurent la destruction d'un nombre suffisant de cellules, respectent les défenses de l'hôte et sont capables

ultérieurement d'exalter celles-ci, est l'objet principal des recherches actuelles".

VU.
Strasbourg, le .....

Le PRESIDENT de THESE :
Signé : H. METZGER

VU et approuvé.
Strasbourg, le .....

LE DOYEN de la FACULTE DE MEDECINE :
Signé : J. CLAVERT

L E U C E M I E S A I G U E S

Références bibliographiques

1 - AMIEL J.L., BERNARD J., BESSIS M., DREYFUS B., NAJEAN Y., SELIGMANN M., PEQUIGNOT H.
"Acquisitions récentes dans la chimiothérapie des cancers"
Presse Méd., 74, (1966), p. 1683-1686.

2 - AMIEL J.L., BERNARD J., DORMANT J., DREYFUS B., NAJEAN Y., SOULIER J.P.
"Les techniques de chimiothérapie intensive dans le traitement des leucémies aiguës".
Presse Méd. 75, (1967), p. 1895-1899.

3 - BEAN R.H.D.
"Treatment of adult acute myeloid leukemia with large doses of 6-Mercaptopurine".
JAMA, "Ref. Rev.", vol. 199, (1967), p. 233.

4 - BERNARD J.
"Les causes des leucémies".
Revue du Praticien, 13, (1963), p. 1959-1967.

5 - BERNARD J.
"Progrès récents dans le traitement des hémopathies malignes".
Méd. et Hygiène, 24, (1966), p. 463-467.

6 - BERNARD J., BOIRON M., JACQUILLAT Cl., NAJEAN Y., SELIGMANN M., TANZER J., WEIL M.
"Traitements actuels des leucémies aiguës".
Presse Méd., 74, (1966), p. 1241-1245.

7 - BERNARD J., BOIRON M., JACQUILLAT Cl., WEIL M., NAJEAN Y.
"Un nouvel agent actif dans le traitement des leucémies aiguës, la cytosine-arabinoside".
Presse Méd., 74, (1966), p. 799-802.

8 - BERNARD J., JACQUILLAT Cl., BOIRON M., NAJEAN Y., SELIGMANN M., TANZER J., WEIL M., LORTHOLARY P.
"Essai de traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques par un antibiotique nouveau : la Rubidomycine (13057 RP). Etude de 61 observations."
Presse Méd., 75, (1967), p. 951-955.

9 - BERNARD J., BOIRON M., HAMBURGER J., PEQUIGNOT H.
"Quelles modifications récentes ont été apportées au traitement des leucémies aiguës ?"
Presse Méd., 73, (1965), p. 1643.

10 - BERNARD J., JACQUILLAT Cl.
"Chimiothérapie et hormonothérapie. Conduite pratique du traitement des cancers."
Presse Méd., 71, (1963), p. 665-668.

11 - BERNARD J., JACQUILLAT Cl.
"Essai de traitement des leucémies aiguës par la Leurocristine. Remarques préliminaires."
Nouv. Rev. franç. Hémat., 3, (1963), 476.

12 - BERNARD J., JACQUILLAT Cl.
"La Rubidomycine".
Nouv. Rev. franç. Hémat., 7, (1967), p. 317-320.

13 - BERNARD J., JACQUILLAT Cl., BOIRON M., NAJEAN Y., SELIGMANN M., WEIL M.
"Les très longues rémissions complètes des leucémies aiguës".
Presse Méd., 73, (1965), 457.

14 - BESSIS M., BERNARD J.
"Remarquables résultats du traitement par l'exsanguino-transfusion d'un cas de leucémie aiguë".
Bull. et Mém. Méd. Hôp. Paris, 63, (1947), p. 28-29.

15 - BOIRON M., JACQUILLAT Cl., WEIL M.
"Traitements actuels des leucémies aiguës".
Sem. Thérap., 43, (1967), p. 157-161.

16 - BOUSSER J.
"Leucémies aiguës".
G.M. de France-Bilan Thérapeutique 1961-1966, p. 539-548.

17 - CAZALA I.
"Traitement actuel des leucémies aiguës."
La Clinique, 61, 1966, p. 260-262.

18 - DJERASSI I. et al.
"Continuous infusion of Methotrexate inchildren with acute leukemia".
JAMA, "Ref. and News", vol 199, (1967), p. 219.

19 - DREYFUS B., SULTAN C., BOIRON M., JACQUILLAT C., WEIL M., ROCHANT H.
"Sur le traitement d'attaque par la Rubidomycine de 19 cas de leucémie aiguë myéloblastique".
Presse Méd., 76, (1968), p. 55-57.

20 - DREYFUS B., SULTAN C., BESSON P.
"Note sur le traitement des leucémies aiguës myéloblastiques par la Rubidomycine. Etude de 6 observations."
Path. Biol., 15, (1967), p. 925-927.

21 - DROPSY G.
"Virus et leucémies".
Gaz. Méd. de France, 74, (1967), p. 1981-1988.

22 - ELLISON R.R.
"Clinical applications of the fluorinated Pyrimidines".
Med. Clin. N. Amer., 45, (1961), p. 677-688.

23 - FARBER S.
Chemotherapy in the treatment of leukemia and Wilms' tumor".
JAMA, vol. 198, (1966), p. 154-164.

24 - FERNBACH D.J., GRIFFITH K.M., HAGGARD M.E., HOLCOMB T.M., SUTOW W.W., VIETTI T.J., WINDMILLER J.
"Chemotherapy of acute leukemia in childhood : comparison of cyclophosphamide and mercaptopurine".
New. Eng. J. Med., vol. 275, (1966), p. 451-456.

25 - FISH V.J., WINCHELL H.S., LAWRENCE J.H.
"Thymic and splenic irradiation in treatment of acute lymphatic leukemia".
Amer. J. Roentgen, vol. 97, (1966), p. 989-990.

26 - FREI E., III
"Potential for eliminating leukemics cells in childhood acute leukemia".
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 5, 20, (1964).

27 - FREIREICH E.J., KARON M., FREI E. III.
"Quadruple combination therapy (VAMP), for acute lymphocytic leukemia of childhood".
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 5, 20, (1964).

28 - FREIREICH E.J.
"The management of acute leukemia".
Canad. Med Ass. J., 96, (1967), p. 1605-1610.

29 - FREIREICH E.J., KARON M., FLATOW F., FREI E., III.
"Effect of intensive cyclic chemotherapy (BIKE) on remission duration in acute lymphocytic leukemia".
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 6, 20, (1965).

30 - GOUDEMAND M.
"Pronostic et traitement des leucoses aiguës".
Rev. du Praticien, 13, (1963), p. 2027-2046.

31 - HARTMANN J.R., ORIGENES M.L., MURPHY M.L., SITARZ A., ERLANDSON M.
Leukemia Chemotherapy Study Group A
"Effects of 2'-deoxy-5-fluorouridine (NSC-27640) and 5-fluorouracil (NSC-19893) on childhood leukemia".
Cancer Chemoter. Rep., n°34, (1964), p. 51-54.

32 - HARTMANN J.R., BEATTY E.C., Jr, HAMMOND D., MURPHY M.L., ORIGENES M., SEVERO N.
"Clinical study of Fluorometholone (NSC-33001) in acute leukemia in children".
Children's Cancer Study Group A
Cancer Chemoter. Rep., vol. 50, (1966), p. 339-345.

33 - HEYN R.M., BEATTY E.C., Jr, HAMMOND D., LOUIS J., PIERCE M., MURPHY M.L., SEVERO N.
"Vincristine in the treatment of acute leukemia in children".
Pediatrics, vol. 38, (1966), p. 81-91.

34 - HOLLAND J.F.
"Acute leukemia chemotherapy is still major weapon".
JAMA, "Med. News", vol. 199, (1967), p. 24-25.

35 - IRIARTE P.V., HANANIAN J., CORTNER J.A.
"Central nervous system leukemia and solid tumors of childhood ; treatment with 1,3-bis(2-chloroethyl)-1-nitrosurea (BCNU)."
Cancer, vol. 19, (1966), p. 1187-1194.

36 - JACQUILLAT C.
"Les traitements actuels des leucémies aiguës".
Université du Praticien, n° 19, (1966), p. 17-23.

37 - JACQUILLAT C., BOIRON M., WEIL M., MAZELIER A., BERNARD J.
"Résultats du traitement des hémopathies malignes par la Rufocromomycine (5278-RP) ; à propos de 57 observations".
Presse Méd., 73, (1965), p. 2003-2006.

38 - JACQUILLAT C., BOIRON M., WEIL M., TANZER J., NAJEAN Y., BERNARD J.
"Rubidomycin, a new agent active in the treatment of acute lymphoblastic leukemia".
Lancet, vol. 2, (1966), p. 27-28.

39 - JACQUILLAT C., NAJEAN Y., WEIL M., TANZER J., BOIRON M., BERNARD J.
"Traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques par la Rubidomycine".
Path. Biol., vol. 15, (1967), p. 913-917.

40 - JACQUILLAT C., WEIL M.
"Les alcaloides de la Pervenche ; traitement de la maladie de Hodgkin et des leucémies".
Sem. Hôp. (Sem. Thérap.), 40, (1964), p. 395-400.

41 - JACQUILLAT C., WEIL M., BOIRON M.
"Effets de la méthode de réinduction au cours du traitement des leucémies aiguës lymphoblastiques".
Nouv. Rev. Franç. Hémat., 7, (1967), p. 677-682.

42 - JACQUILLAT Cl., WEIL M., NAJEAN Y., TANZER J., LORTHOLARY P., BOIRON M., BERNARD J.
"Un nouvel agent actif dans le traitement des leucémies aiguës : la Rubidomycine (13057-RP)."
Arzneim. Forsch. (Drug Res.), 17, (1967), p. 955-959.

43 - JAMES K.W., KAY H.E.M.
"Some aspects of current therapy in acute leukemia".
Lancet, 1, (1967), p. 206-209.

44 - LORTHOLARY P., BONHOMME J., JACQUILLAT C., MIELOT F., BRIERE J. BOIRON M., BERNARD J.
"Evolution cytologique des leucémies aiguës lymphoblastiques traitées par la Rubidomycine. (Note préliminaire)".
Nouv. Rev. franç. Hémat., 7, (1967), p. 130-132.

45 - MURPHY M.L., ELLISON R.R., AGUILA F., BURCHENAL J.H.
"Clinical toxicity and preliminary trials of 5-fluoro-2'-deoxyuridine in acute leukemia."
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 3, (1959), p. 46.

46 - MANGALIK A., BROGGS D.R., WINTROBE M.M., CARTWRIGHT G.E.
"L'influence de la chimiothérapie sur la survie dans la leucémie aiguë ; comparaison des malades traités entre 1958-1964 avec ceux traités au cours de deux périodes précédentes".
de Blood, 4, (1966), in Conc. Méd. (1967), p. 1697-1700.

47 - MATHE G.
"Traitement moderne des leucémies aiguës".
Méd. et Hygiène, (1964), p. 394.

48 - MATHE G.
"Les moyens et indications actuels du traitement des leucémies aiguës."
Med. et Hygiène, 22, (1964), p. 998-999.

49 - MATHE G.
"Le traitement des leucémies aiguës : 1) Les moyens thérapeutiques".
Conc. Méd., 88, (1966), p. 8191-8194.

50 - MATHE G.
"Le traitement des leucémies aiguës : 2) Les indications et les résultats ; les essais d'éradication".
Conc. Méd., 89, (1967), p. 201-204.

51 - MATHE G.
"Greffe de moelle osseuse dans le traitement des leucémies".
Presse Méd., 73, (1965), p. 1043.

52 - MATHE G., AMIEL J.L., SCHNEIDER M., SCHWARZENBERG L., CATTAN A.
"Quelques récentes acquisitions dans la chimiothérapie des leucémies et hématosarcomes".
3ème Congrès international de Chimiothérapie de Stuttgart, 22-27 juillet 1963, Rapport.

53 - MATHE G., AMIEL J.L., SCHWARZENBERG L., CATTAN A., SCHNEIDER M. SCHLUMBERGER J.
"Traitement des leucémies et hématosarcomes".
Revue Information du Corps Médical, 2, (1964), p. 21-24 ; n°4.

54 - MATHE G., AMIEL J.L.
"Les réactions immunologiques de greffe".
Presse Méd., 72, (1964), p. 2331-2336.

55 - MATHE G., AMIEL J.L., HAYAT M., SCHWARZENBERG L., SCHNEIDER M. CATTAN A., SCHLUMBERGER J.R., CEORA B.
"Essai de traitement des leucémies aiguës et de la maladie de Hodgkin par la Rubidomycine (ou daunomycine) seule ou en association".
Sem. Hôp., 43, (1967), p. 2108-2114.

56 - MATHE G., BERUMEN L., SCHWEISGUTH O., SCHNEIDER M., AMIEL J.L., CATTAN A., SCHWARZENBERG L., BRULE G.
"Essai de traitement de la maladie de Hodgkin et de divers hématosarcomes et leucémies par une méthyl-hydrazine ; étude portant sur 100 patients".
Presse Méd., 72, (1964), p. 1641-1644.

57 - MATHE G., SCHWARZENBERG L., AMIEL J.L., CATTAN A., SCHNEIDER M. SCHLUMBERGER J.R.
"L'immunothérapie adoptive (par greffe de moelle osseuse ou transfusion de leucocytes) des leucémies aiguës".
Sem. Hôp., 43, (1967), p. 450-457.

58 - MATHE G., SCHWARZENBERG L., AMIEL J.L.
"Approches immunologiques du traitement des leucémies ; premiers résultats chez l'homme".
Nouv. Rev. franç. Hémat., 7, (1967), p. 721-738.

59 - MATHE G.
"La Chimiothérapie des cancers".
Monde Médical, 75, (1965), p. 947-957.

60 - MATHE G., SCHWARZENBERG L., AMIEL J.L., SCHNEIDER M., CATTAN A. SCHLUMBERGER J.R.
"Traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique pendant une rémission par l'irradiation du système nerveux central et l'administration successive de huit composés chimiothérapiques".
Sem. Hôp. Paris, 42, (1966), p. 2960-2965.

61 - MATHE G., SCHWARZENBERG L., SCHNEIDER M., BERUMEN L.
"Les associations et successions de multiples composés chimiothérapiques dans les leucémies et hématosarcomes".
Sem. Thérap., 42, (1966), p. 580-582.

62 - MATHE G., SCHWEISGUTH O., BRULE G., SCHNEIDER M., AMIEL J.L., CATTAN A., SCHWARZENBERG L.
"Essai de traitement par la cyclophosphamide de la leucémie aiguë lymphoblastique et du lymphoblastosarcome".
Presse Méd., 71, (1963), p. 402.

63 - MATHE G., SCHWEISGUTH O., BRULE G., BREZIN C., AMIEL J.L., SCHWARZENBERG L., SCHNEIDER M., CATTAN A., JASMIN C., SMADJA R.
"Essai de traitement par la Leurocristine de la leucémie aiguë lymphoblastique et du lymphoblastosarcome".
Presse Méd., 71, (1963), p. 529-532.

64 - MATHE G., SCHWEISGUTH O., SCHNEIDER M., AMIEL J.L., CATTAN A., BRULE G., SCHWARZENBERG L., SMADJA R.
"Valeur de la Vincaleucoblastine dans le traitement de la maladie de Hodgkin et d'autres hématosarcomes et leucémies".
Sem. Hôp. (Sem. Thérap.), 40, (1964), p. 320-324.

65 - MATHE G.
"Nomenclature et classification des leucémies et hématosarcomes ; place des leucémies aiguës et leurs diverses variétés".
Rev. Praticien, 13, (1963), p. 2049-2066.

66 - MONGIN M., GABRIEL B.
"Aspects cliniques et thérapeutiques des leucémies aiguës".
Feuillets du Praticien, (1967), n° 265, p. 33-44.

67 - MURATORE R.
"Notions étiopathogéniques relatives aux leucoses".
Feuillets du Praticien, (1967), n° 265, p. 7-10.

68 - MURATORE R.
"Etude cytologique des leucoses aiguës.
Feuillets du Praticien (1967), n° 265, p. 45-50.

69 - MIHICH E.
"Promising anti-leukemics : Clinical trials for anti-cancer drug-IPA inhibits myelocytic leukemia cells".
JAMA'Med. news.", vol. 200, (1967), p. 31.

70 - NAJEAN Y., JACQUILLAT C., WEIL M., TANZER J., BOIRON M.
"Orientations actuelles de la chimiothérapie des leucémies aiguës".
Vie Méd. (Thérap.), 48, 6, (1967), p. 949-958.

71 - OWEN D.M.
"Twenty years progress in the treatment of leukemia".
J. Mississipi Med., vol. 7,(1966), p. 367-371.

72 - PAPAC R., JACOBS E., WONG C., SILLIPHANT W., WOOD D.A.
"Clinical evaluation of the effectiveness of 5-iododeoxyuridine and 5-fluorodeoxyuridine".
Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 3, (1961), p. 257.

73 - PIGUET H.
"Le traitement actuel des leucémies aiguës".
G.M. de France, 74, (1967), p. 2009-2016.

74 - SAMPEY J.R.
"Use of alkaloids of Vincea Rosea in acute leukemia".
Lancet, 2, (1966), p. 392-393.

75 - SANDEMANN T.F.
"Pilot trial of an antiviral agent in malignant disease".
Brit. Med. J., 2, (1966), p. 625-627.

76 - SCHNEIDER M., BAND P., AMIEL J.L., SCHWARZENBERG L., CATTAN A., SCHLUMBERGER J.R.
"La leurosine, troisième alcaloide de Vinca Rosea, dans le traitement de la maladie de Hodgkin, de la leucémie aiguë lymphoblastique et du lymphoblastosarcome".
Sem. Hôp. Paris, 42, (1966), p. 2952-2954.

77 - SCHWARZENBERG L., MATHE G., SCHNEIDER M., AMIEL J.L., CATTAN A. SCHLUMBERGER J.R.
"Attempted adoptive immunotherapy of acute leukemia by leucocyte tranfusions".
Lancet, 2, (1966), p. 365-368.

78 - SCHWARZENBERG L., SCHNEIDER M., CATTAN A., AMIEL J.L., SCHLUMBERGER J.R., MATHE G.
"Le traitement des leucémies aiguës par la méthyl-glyoxal-bis-(guanyl-hydrazone) et son association avec la 2-hydroxystilbamidine".
Sem. Hôp. Paris, 42, (1966), p. 2955-2959.

79 - STORTI E., TRALDI A.
"Prime osservazioni sugli effetti terapeutici della 6-/(1-metil-4-nitro-5-imidazolil)tio/-purina (Imuran) nelle leucemie, specie acute".
Minerva Med., 57, (1966), p. 1931-1936.

80 - THOMPSON I., HALL T.C., MOLONEY W.C.
"Combination therapy of adult acute myelogenous leukemia. Experience with the simultaneous use of vincristine, amethopterin, 6-mercaptopurine, and prednisone".
New Engl. J. Med., 273, (1965), p. 1302-1307.

81 - TAN C., TASAKA H.
"Daunomycin remissions in acute leukemia".
Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 7, (1966), p. 70.

82 - TCHERNIA G.
"Leucémies congénitales".
G.M. de France, 74, (1967), p. 2039-2048.

83 - WEINSTEIN I.M., ROSS J.F.
"Therapy of leukemia".
Med. Sci. 16, (1965), p. 56-66.

84 - ZUELZER W.W.
"Implications of long-term survival in acute stem cell leukemia of childhood treated with composite cyclic therapy".
Blood, 24, (1964), p. 477-494.

85 - "LA L-ASPARAGINASE, dans une leucémie lymphocytaire aiguë".
Presse Méd., 75, (1967), p. 1719.